

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik V
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Campus Großhadern

Direktor Prof. Dr. med. Jürgen Behr

Kardiovaskuläre Risikofaktoren als Prädiktoren des Überlebens nach Lungentransplantation

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Fabian Tobias Fohrer

aus Dinkelsbühl

2016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jürgen Behr

Mitberichterstatter: PD Dr. Jan Groetzner

Prof. Dr. Oliver Eickelberg

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Claus Neurohr

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 01.12.2016

Meiner Familie und Freundin gewidmet

Inhaltsverzeichnis:

| | | |
|-------|--|----|
| 1. | Einleitung | 6 |
| 1.1 | Geschichte der Lungentransplantation | 6 |
| 1.2 | Geschichte der Lungentransplantation am Klinikum der Universität München | 7 |
| 1.3 | Medizinischer Hintergrund einer Lungentransplantation | 8 |
| 1.4 | Koronare Herzerkrankung und Lungentransplantation | 10 |
| 1.5 | Fragestellung | 11 |
| 2. | Methodik und Statistik | 12 |
| 2.1 | Studiendesign | 12 |
| 2.2 | Patientenspektrum | 12 |
| 2.2.1 | Ausschluss der Patienten mit Diagnose Mukoviszidose | 12 |
| 2.2.2 | Patienten mit Re-Lungentransplantation | 13 |
| 2.2.3 | Kollektiv mit Linksherzkatheter | 13 |
| 2.3 | Statistische Auswertung | 14 |
| 2.4 | Berechnung von Parametern | 15 |
| 2.4.1 | Body Mass Index | 15 |
| 2.4.2 | Serumkreatinin | 15 |
| 2.4.3 | Serumcholesterin | 16 |
| 2.4.4 | Überlebenszeit nach Lungentransplantation | 16 |
| 2.4.5 | Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren | 17 |
| 2.4.6 | Pulmonaler Hypertonus | 17 |
| 3. | Ergebnisse | 18 |
| 3.1 | Transplantationen seit 1998 | 18 |
| 3.2 | Überleben des Gesamtkollektives | 20 |
| 3.3 | Diagnosen | 21 |
| 3.4 | Stammdaten der Patienten | 23 |
| 3.5 | Überleben nach Lungentransplantation mit/ ohne KHK | 24 |
| 3.6 | Todesursachen | 28 |

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|--------|---|----|
| 3.7 | Subgruppenanalysen: Überlebensunterschiede nach LuTX | 31 |
| 3.7.1 | Vergleich von DLTX/ SLTX | 31 |
| 3.7.2 | Vergleich von DLTX/ SLTX bei Patienten mit KHK | 33 |
| 3.7.3 | Vergleich von DLTX/ SLTX bei Patienten ohne KHK | 35 |
| 3.8 | Subgruppenanalysen: Überleben bei Patienten mit/ ohne KHK | 37 |
| 3.8.1 | Bei Diagnose ILD | 37 |
| 3.8.2 | Bei Diagnose COPD | 39 |
| 3.9 | Subgruppenanalysen: Überleben bei DLTX/ SLTX | 41 |
| 3.9.1 | Bei Patienten mit ILD und KHK | 41 |
| 3.9.2 | Bei Patienten mit COPD und KHK | 43 |
| 3.10 | Kardiovaskuläre Risikofaktoren | 45 |
| 3.10.1 | Cholesterin | 45 |
| 3.10.2 | Body Mass Index | 47 |
| 3.10.3 | Arterieller Hypertonus | 49 |
| 3.10.4 | Diabetes Mellitus | 51 |
| 3.11 | Serumkreatinin | 53 |
| 3.12 | Cox-Regressionsanalyse | 55 |
| 4. | Diskussion | 56 |
| 5. | Zusammenfassung | 70 |
| 6. | Anhang | 71 |
| 6.1 | Abkürzungsverzeichnis | 71 |
| 6.2 | Abbildungsverzeichnis | 73 |
| 6.3 | Tabellenverzeichnis | 74 |
| 7. | Literaturverzeichnis | 76 |
| 8. | Danksagung | 79 |
| 9. | Publikationsverzeichnis | 80 |

1. Einleitung

1.1 Geschichte der Lungentransplantation

Die erste Lungentransplantation beim Menschen erfolgte am 11. Juni 1963 an der University of Mississippi durch Dr. James D. Hardy. Der Patient verstarb allerdings bereits 18 Tage nach der Transplantation an Nierenversagen und den Folgen seines Bronchialtumors, welcher den Grund für die Transplantation darstellte. Die transplantierte Lunge zeigte bei der Obduktion nur geringe Zeichen der Abstoßung, die Anastomosen von Gefäßen und Bronchien waren intakt. Bereits seit Mitte der 1950er Jahre führten Hardy und sein Team experimentelle Lungentransplantationen an Tieren, vor allem an Hunden, durch. (1-3)

Bis Ende der 70er Jahre wurden weltweit fast 40 Patienten von verschiedenen Ärzten lungentransplantiert, es konnten aber keine Langzeiterfolge erzielt werden. Bis auf einen, verstarben alle anderen Patienten spätestens drei Monate nach der Transplantation. Aufgrund dieser ungünstigen Ergebnisse wurden die Lungentransplantationsprogramme weitestgehend wieder eingestellt. (4, 5)

Erst durch die Toronto Lung Transplantation Group unter Leitung von Dr. Joel Cooper begann am 07. November 1983 mit der ersten dauerhaft erfolgreichen einseitigen Lungentransplantation (SLTX) ein neuer Abschnitt in der Geschichte der Lungentransplantation. Der Patient verstarb erst im siebten Jahr nach der Transplantation an Nierenversagen. Im Jahr 1986 erfolgte ebenfalls durch Joel Cooper und sein Team die erste erfolgreiche Doppellungentransplantation (DLTX). 15 Jahre später verstarb die Patientin an einem rupturierten Hirnarterienaneurysma. Das verbesserte Überleben dieser Lungentransplantationspatienten wurde durch die Weiterentwicklung der chirurgischen Technik durch Joel Cooper und seinen Mitarbeitern und vor allem durch die Verwendung des in den 1980er Jahren neu eingeführten Immunsuppressivums Cyclosporin ermöglicht. (4, 32)

Seit den 1990er Jahren steigt die Zahl der durchgeführten Lungentransplantationen weltweit jährlich an. Laut der International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) wurden im Jahr 2011 weltweit 3640

Lungen transplantiert. Insgesamt wurden zwischen 1985 und 2011 43428 erwachsene Patienten weltweit lungentransplantiert. (6, 7)

1.2 Geschichte der Lungentransplantation am Klinikum der Universität München

Der Start des Lungentransplantationsprogramms in Deutschland erfolgte an der Medizinischen Hochschule Hannover im Jahr 1987. (8)

Bereits drei Jahre später, im Jahr 1990, begann dann auch am Klinikum der Universität München- Campus Großhadern das Zeitalter der Lungentransplantation. Seither steigt die Zahl der Lungentransplantationen jährlich an und im Jahr 2012 wurden in Großhadern 73 Lungentransplantationen durchgeführt. (10)

Das Klinikum der Universität München hat sich, unter den insgesamt 14 Transplantationszentren in Deutschland, nach der Medizinischen Hochschule Hannover als zweitgrößtes Lungentransplantationszentrum in Deutschland etabliert. Nach dem jährlichen Bericht der International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) zählt München mit mehr als 50 Lungentransplantationen in den Jahren 2011 und 2012 zu den 10 größten Lungentransplantationszentren weltweit. Insgesamt werden in Deutschland pro Jahr ungefähr 300 Lungentransplantationen durchgeführt und es werden insgesamt nur an drei deutschen Zentren mehr als 30 Transplantationen im Jahr durchgeführt. (6, 9, 10)

1.3 Medizinischer Hintergrund einer Lungentransplantation

Die Lungentransplantation ist heute eine anerkannte Therapiemöglichkeit für Lungenerkrankungen im Endstadium, um die Lebenszeit zu verlängern und die Lebensqualität zu verbessern. (9, 11, 12)

Die wichtigsten Indikationen zur Lungentransplantation sind interstitielle Lungenerkrankungen (ILD), chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD), Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF) und die pulmonalarterielle Hypertonie (PAH). (9, 11, 13)

Es existieren zwei verschiedene Formen der Lungentransplantation. Bei der Einzellungentransplantation (SLTX) wird nur ein Spenderlungenflügel transplantiert und der zweite, patienteneigene Lungenflügel wird belassen. Bei der Doppellungentransplantation (DLTX) werden dem Empfänger beide Spenderlungenflügel übertragen. Welche Transplantationsform angewendet wird, entscheidet sich nach der Erkrankung und dem Alter des Patienten. Insgesamt zeigt die DLTX ein besseres Gesamtüberleben als die SLTX, deshalb steigt ihre Rate in den letzten Jahrzehnten im Vergleich zur SLTX auch kontinuierlich an. Als weitere, jedoch selten angewandte Therapieoption gibt es noch die kombinierte Herz- und Lungentransplantation, welche aber nur in sehr wenigen Zentren weltweit praktiziert wird. Dabei werden dem Empfänger beide Lungenflügel und das Herz eines Spenders als komplettes Organpaket übertragen. (14, 15)

In den ersten Monaten nach Lungentransplantation sind die häufigsten Komplikationen Infektionen, insuffiziente Bronchusanastomosen, die akute zellulär vermittelte Abstoßung sowie die primäre Transplantatdysfunktion. Als besonders wichtige limitierende Faktoren im Langzeitverlauf nach Lungentransplantation gelten eine Infektion mit dem Cytomegalievirus (CMV) und das Bronchiolitis Obliterans Syndrom (BOS). (9, 11, 13)

Da die Verfügbarkeit von Spenderlungen die Anzahl der transplantationsbedürftigen Patienten weit unterschreitet, bestehen sehr strenge Auswahlkriterien für einen möglichen Transplantationskandidaten. (11, 14)

Als absolute Kontraindikationen gelten maligne Erkrankungen innerhalb der letzten zwei Jahre, schwere therapierefraktäre Leber-, Herz- und Nierenerkrankungen, chronische Infektionskrankheiten wie HIV und Hepatitis C, nicht behandelbare extrapulmonale Infektionen, schwere Thoraxdeformitäten, Suchtkrankheiten (Nikotin, Alkohol, Narkosemittel) in den letzten sechs Monaten und bisher nicht behandelte psychiatrische Erkrankungen. (12, 14, 15)

Ein Alter über 65 Jahre, ein Body-Mass-Index über 30 kg/m², mangelnde Therapieadhärenz, schwere Osteoporose, die Besiedelung mit hochresistenten oder virulenten Bakterien, Pilzen, Viren oder Mycobakterien, sowie ein instabiler oder kritischer Zustand des Patienten stellen weitere relative Kontraindikationen für eine Lungentransplantation dar. (12, 14, 15)

Durch die zunehmende Organknappheit und die steigenden Zahlen der Patienten, die ein neues Organ benötigen, muss die Indikation für eine Lungentransplantation sehr streng gestellt werden und es ist eine ausführliche Selektion der Patienten erforderlich, die auf die Transplantationsliste aufgenommen werden. Dafür sind eine Reihe an Untersuchungen nötig, um den Gesundheitszustand des Patienten zu erfassen und mögliche Kontraindikationen für die Transplantation auszuschließen. Es werden z.B. eine Lungenfunktion, verschiedene Laborparameter, Ultraschalluntersuchungen von Herz und Abdomen, ein Rechtsherzkatheter und noch einige weitere Untersuchungen durchgeführt. Die Ergebnisse werden dann auf einer interdisziplinären Transplantationskonferenz, bestehend aus Ärzten aus den Bereichen Pneumologie, Thoraxchirurgie, Herzchirurgie und Anästhesie vorgestellt und diskutiert. Es wird besprochen, ob ein Patient für eine Lungentransplantation bezüglich seiner Erkrankung und seiner relativen Kontraindikationen aus Sicht der verschiedenen Fachrichtungen für eine Transplantation in Frage kommt und gemeinsam festgelegt, ob eine Listung zur Lungentransplantation erfolgen soll. Es wird dort außerdem entschieden, ob für den Patienten eine SLTX oder eine DLTX am besten geeignet ist. (13, 16)

1.4 Koronare Herzerkrankung und Lungentransplantation

Eine nicht durch eine PCI oder koronare Bypassoperation behandelbare koronare Herzerkrankung (KHK) oder eine Einschränkung der linksventrikulären Funktion stellt eine weitere relative Kontraindikation für eine Lungentransplantation dar. (12, 14, 15) Deshalb wird in den meisten Transplantationszentren bei Patienten über 45 Jahren, die auf die Transplantationsliste aufgenommen werden sollen, eine Koronarangiographie durchgeführt. (11, 15) Über das Vorgehen bei Patienten mit einer behandelten KHK gehen die Meinungen in den Transplantationszentren auseinander. Sollen Patienten mit einer behandelten KHK nicht auf die Transplantationsliste aufgenommen werden oder können diese Patienten mit genauso guten Ergebnissen transplantiert werden wie Patienten ohne KHK?

Da in den letzten Jahren erfolgreiche Transplantationen bei Patienten mit einer KHK und guten Überlebensraten nach Transplantation beobachtet wurden, werden in München Patienten mit einer behandelten KHK und erhaltener linksventrikulärer Funktion auf die Transplantationsliste aufgenommen.

1.5 Fragestellung

Für diese Arbeit wurden die Daten der am Klinikum der Universität München zwischen dem 01.01.1998 und dem 31.12.2012 lungentransplantierten Patienten auf folgende Fragestellungen zur Optimierung der Risikostratifizierung nach Lungentransplantation untersucht:

- 1) Gibt es Unterschiede bezüglich des Überlebens nach einer Lungentransplantation zwischen Patienten mit und ohne KHK?
- 2) Gibt es Unterschiede bezüglich der Todesursachen, des Todeszeitpunktes und der Überlebensraten bei Patienten mit und ohne KHK?
- 3) Gibt es Unterschiede bezüglich des Überlebens der KHK-Patienten, ob sie an einer ILD oder an einer COPD erkrankt sind?
- 4) Spielt das Transplantationsverfahren (DLTX/ SLTX) unter den Patienten mit einer ILD oder COPD mit/ ohne KHK eine Rolle im Überleben nach Lungentransplantation?
- 5) Welchen Einfluss haben kardiovaskuläre Risikofaktoren auf das Überleben nach Lungentransplantation?
- 6) Welchen Einfluss hat die Nierenfunktion auf das Überleben nach Lungentransplantation?

2. Methodik und Statistik

2.1 Studiendesign

Es wurden retrospektiv die Daten aller 500 lungentransplantierten Patienten, die zwischen dem 01.01.1998 und dem 31.12.2012 am Klinikum der Universität München- Campus Großhadern transplantiert wurden, erhoben. Der Datenbankschluss erfolgte am 31.07.2013.

Die Datenerfassung erfolgte hinsichtlich Transplantationsdatum, Transplantationsverfahren, Indikation zur Lungentransplantation, Geschlecht, Transplantationsalter, Laborwerte vor und nach Lungentransplantation (Kreatinin und Gesamtcholesterin im Serum), Größe und Gewicht vor Transplantation, Ergebnisse und Messwerte der Koronarangiographie und des Rechtsherzkatheters, kardiovaskuläre Risikofaktoren vor LuTX (Diabetes mellitus, Nikotinabusus und arterieller Hypertonus), Überleben nach Lungentransplantation, sowie Todeszeitpunkt und Todesursache.

Die Daten wurden aus der Transplantationsdatenbank der Medizinischen Klinik und Poliklinik V, Arztbriefen, der elektronischen Patientenakte Lamp, dem Computerprogramm der klinischen Chemie des Universitätsklinikums und aus Akten im ärztlichen Zentralarchiv am Klinikum Großhadern gesammelt.

Das Follow up nach Lungentransplantation erfolgt alle 3 Monate, wobei eine Anamnese, eine Lungenfunktion, Laborwerte und ein EKG bei jedem Patienten erhoben werden.

2.2 Patientenspektrum

2.2.1 Ausschluss der Patienten mit Diagnose Mukoviszidose

Für die Betrachtung der Risikofaktoren haben wir die Patienten mit der Diagnose Mukoviszidose (n=74) ausgeschlossen, da dieses Patientenkollektiv im Durchschnitt in einem jüngeren Alter transplantiert wird ($30,36 \pm 9,16$ Jahre im Vergleich zu $51,33 \pm 10,28$ Jahren), die Patienten häufig untergewichtig sind und der BMI in dieser Gruppe nicht gut mit dem BMI des restlichen transplantierten

Kollektivs verglichen werden kann ($18,19 \pm 2,35 \text{ kg/m}^2$ verglichen mit $22,97 \pm 4,25 \text{ kg/m}^2$). Außerdem wird aufgrund des jüngeren Alters bei Transplantation bei dieser Patientengruppe normalerweise standardmäßig kein Linksherzkatheter vor Lungentransplantation durchgeführt.

2.2.2 Patienten mit Re-Lungentransplantation

Bei insgesamt 15 Patienten wurde im Beobachtungszeitraum eine Re-Lungentransplantation durchgeführt. Von diesen 15 Patienten haben 10 im Beobachtungszeitraum ihre erste und zweite Lunge in München erhalten. Für diese Arbeit wurden nur die Daten vor und nach Re-Lungentransplantation erfasst.

2.2.3 Kollektiv mit Linksherzkatheter

Nach den Richtlinien für die Lungentransplantation wird für alle Patienten über 45 Jahre und für Raucher > 40 Jahren eine Koronarangiographie gefordert, um auf die Warteliste für eine Lungentransplantation aufgenommen zu werden. (9)(16)

Wenn bei diesen Patienten nach Koronarangiographie eine gute linksventrikuläre Pumpfunktion vorhanden war, wurde eine Listung für eine LuTX vorgenommen.

Aufgrund der Ergebnisse der Linksherzkatheteruntersuchung erfolgte für die Patienten eine Einteilung in eine der folgenden Gruppen:

Gruppe 1: Patienten ohne KHK

Gruppe 2: Patienten mit KHK.

2a: KHK ohne PCI: Patienten mit KHK, aber ohne interventionspflichtige Stenose (entspricht einer Stenose zwischen 40% und 75%).

2b: KHK mit PCI: Patienten mit KHK und interventionspflichtiger Stenose, die mittels perkutaner Koronarintervention (PCI) mit oder ohne Stent behandelt wurden. Die Indikation zur Intervention erfolgte bei einer

Stenose größer als 75%. Die duale Plättchenhemmung nach Stentimplantation erfolgte für 6 Monate. Es erfolgte eine Kontrollangiographie nach 6 Monaten zum Ausschluss eines Progresses der KHK vor LuTX.

Die medikamentöse Therapie der KHK umfasste in beiden Gruppen ASS, Betablocker, ACE-Hemmer und Statine. Vor Lungentransplantation wurde jeweils eine Re-Koronarangiographie durchgeführt, um das Behandlungsergebnis und die Pumpfunktion erneut zu beurteilen.

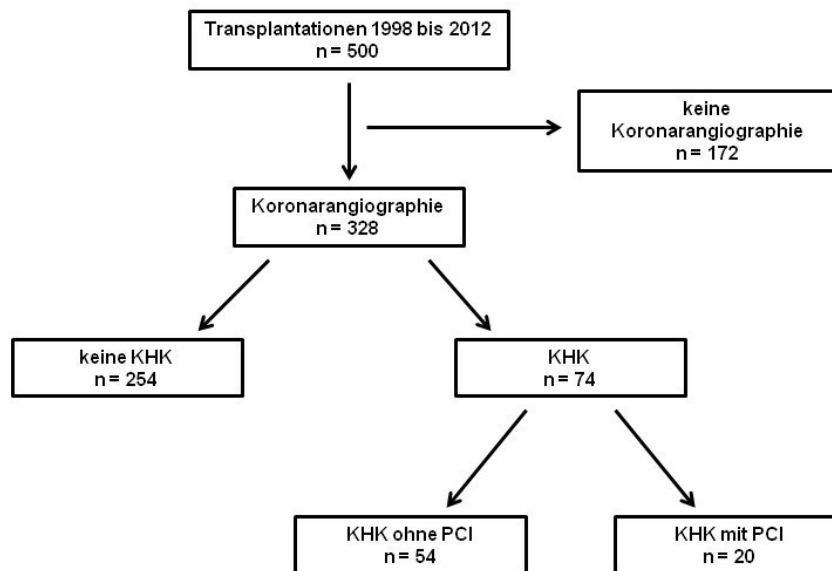


Abbildung 1: Übersicht Patientenkollektiv

2.3 Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen erfolgten mit der Software IBM SPSS Statistics, Version 21 für Windows.

Zur Berechnung der Überlebenszeiten wurde die Kaplan-Meier-Methode angewendet. Der Vergleich von verschiedenen Überlebenskurven erfolgte mit dem log-rank-Test. Bei Werten von $p < 0,05$ wurde eine Signifikanz angenommen.

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden aus den Überlebenstabellen des log-Rank Testes aus SPSS übernommen.

Für den Vergleich von Parametern zwischen zwei Gruppen wurde der Chi²-Test oder der T-Test verwendet.

Die Risikofaktoren für eine KHK wurden in einer multivariaten COX-Regressionsanalyse auf ihre Unabhängigkeit überprüft.

2.4 Berechnung von Parametern

2.4.1 Body Mass Index

Zur Berechnung des Body Mass Index wurde die letzte Erhebung von Größe und Gewicht vor der Lungentransplantation erfasst. Die Daten wurden aus der letzten Lungenfunktionsprüfung oder dem letzten Arztbrief vor Lungentransplantation übernommen. Die Berechnung erfolgte durch die Formel BMI= Gewicht in kg/ (Größe in m)² [kg/m²].

Jeder Patient wurde aufgrund seines BMI in eine von vier Gruppen eingeteilt (17):

| BMI | kg/m ² |
|---------------|-------------------|
| Untergewicht | < 18,5 |
| Normalgewicht | 18,5 bis 24,9 |
| Übergewicht | 25,0 bis 29,9 |
| Adipositas | > 30,0 |

Tabelle 1: Gruppeneinteilung für den BMI

2.4.2 Serumkreatinin

Bei den Patienten wurde ab dem Zeitpunkt der Transplantation bei den Kontrollbesuchen in regelmäßigen Abständen in der Transplantationsambulanz der Serumkreatininwert bestimmt.

Wir haben alle Werte seit Transplantation bis zum letzten Besuch in der Transplantationsambulanz ausgewertet und die Patienten in die Gruppen Serumkreatinin kleiner als 2,0 mg/dl und größer als 2,0 mg/dl eingeteilt.

Die Zuteilung in die Gruppe Serumkreatinin größer 2,0 mg/dl erfolgte, sobald der Serumkreatininwert einmal nach Lungentransplantation größer als 2,0 mg/dl war. Die verbleibenden Patienten mit einem dauerhaften Serumkreatininwert von kleiner als 2,0 mg/dl wurden in die Gruppe Kreatinin kleiner 2 eingeteilt. Bei Patienten, die intraoperativ verstorben sind (n=2), erfolgte keine Zuteilung in eine Gruppe.

Zusätzlich wurden noch die Serumkreatininspiegel vor Lungentransplantation betrachtet. Aufgrund dieser Werte erfolgte eine Einteilung in die Gruppe keine Niereninsuffizienz vor Lungentransplantation, wenn das Serumkreatinin kleiner oder gleich 1,2 mg/dl war. Analog erfolgte die Zuteilung bei einem Serumkreatinin von über 1,2 mg/dl in die Gruppe Niereninsuffizienz vor Lungentransplantation.

2.4.3 Serumcholesterin

Wenn bei Patienten im letzten halben Jahr vor der Lungentransplantation ein Gesamtserumcholesterinspiegel im Blut bestimmt wurde, haben wir diesen Wert aus dem Laborprogramm übernommen. Dabei kann allerdings nicht sicher angenommen werden, dass es sich um einen Nüchternwert handelt. Auch eine eventuelle Cholesterinsenkende Therapie blieb unberücksichtigt.

Aufgrund der Messwerte erfolgte die Einteilung in zwei Gruppen:

| Serumcholesterin | mg/dl |
|-------------------------|--------------|
| Gruppe 1 | ≤ 200 |
| Gruppe 2 | > 200 |

Tabelle 2: Gruppeneinteilung für Serumcholesterin

2.4.4 Überlebenszeit nach Lungentransplantation

Für alle Patienten erfolgte der Datenbankschluss am 31. Juli 2013. Die Überlebenszeit wurde dann zwischen diesem Tag und dem Tag der Lungentransplantation berechnet, bzw. bei verstorbenen Patienten die Zeit zwischen Transplantationstag und dem Sterbetag.

2.4.5 Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren

Als kardiovaskuläre Risikofaktoren wurde noch erfasst, ob ein Diabetes mellitus oder ein arterieller Hypertonus vor der Lungentransplantation vorlag. Diese Parameter wurden aus den Anamnesen der Patienten entnommen:

1) Diabetes mellitus

Die Zuteilung in diese Gruppe erfolgte bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Listung zur Lungentransplantation Medikamente zur Behandlung eines Diabetes mellitus erhalten haben.

2) Arterieller Hypertonus

Die Einteilung in diese Gruppe erfolgte, wenn Patienten zum Zeitpunkt der Listung zur Lungentransplantation Medikamente zur Behandlung eines arteriellen Hypertonus eingenommen haben.

2.4.6 Pulmonaler Hypertonus

Fast alle Patienten erhielten neben der Koronarangiographie zusätzlich einen Rechtsherzkatheter. Wurde dabei ein mittlerer PAP von mehr als 25 mmHg gemessen, wurde dieser Patient in die Gruppe pulmonaler Hypertonus eingeteilt.

3. Ergebnisse

3.1 Transplantationen seit 1998

Im beobachteten Zeitraum stieg die Anzahl der Lungentransplantationen in München von 18 im Jahr 1998 auf 73 im Jahr 2012 an. Es wurden insgesamt 325 DLTX und 175 SLTX in diesem Zeitraum durchgeführt. Zu Beginn des Beobachtungszeitraumes wurden vor allem SLTX durchgeführt. Seit 2003 werden jedes Jahr aber mehr DLTX als SLTX durchgeführt. Die Anzahl der transplantierten Männer war mit 250 Transplantationen genauso groß wie die der transplantierten Frauen mit ebenfalls 250 Transplantationen im Beobachtungszeitraum von 15 Jahren.

| | DLTX | | | SLTX | | | gesamt |
|--------|-------------|----------|----------|-------------|----------|----------|---------------|
| Jahr | | männlich | weiblich | | männlich | weiblich | |
| 1998 | 9 | 4 | 5 | 9 | 3 | 6 | 18 |
| 1999 | 7 | 3 | 4 | 7 | 3 | 4 | 14 |
| 2000 | 12 | 4 | 8 | 11 | 5 | 6 | 23 |
| 2001 | 5 | 2 | 3 | 7 | 4 | 3 | 12 |
| 2002 | 10 | 4 | 6 | 16 | 9 | 7 | 26 |
| 2003 | 19 | 9 | 10 | 9 | 6 | 3 | 28 |
| 2004 | 20 | 8 | 12 | 10 | 5 | 5 | 30 |
| 2005 | 20 | 14 | 6 | 13 | 5 | 8 | 33 |
| 2006 | 19 | 10 | 9 | 8 | 7 | 1 | 27 |
| 2007 | 23 | 11 | 12 | 17 | 7 | 10 | 40 |
| 2008 | 29 | 17 | 12 | 12 | 5 | 7 | 41 |
| 2009 | 23 | 8 | 15 | 8 | 4 | 4 | 31 |
| 2010 | 35 | 15 | 20 | 11 | 8 | 3 | 46 |
| 2011 | 40 | 21 | 19 | 18 | 9 | 9 | 58 |
| 2012 | 54 | 29 | 25 | 19 | 11 | 8 | 73 |
| gesamt | 325 | 159 | 166 | 175 | 91 | 84 | 500 |

Tabelle 3: Zahl der Lungentransplantationen in München

Ergebnisse

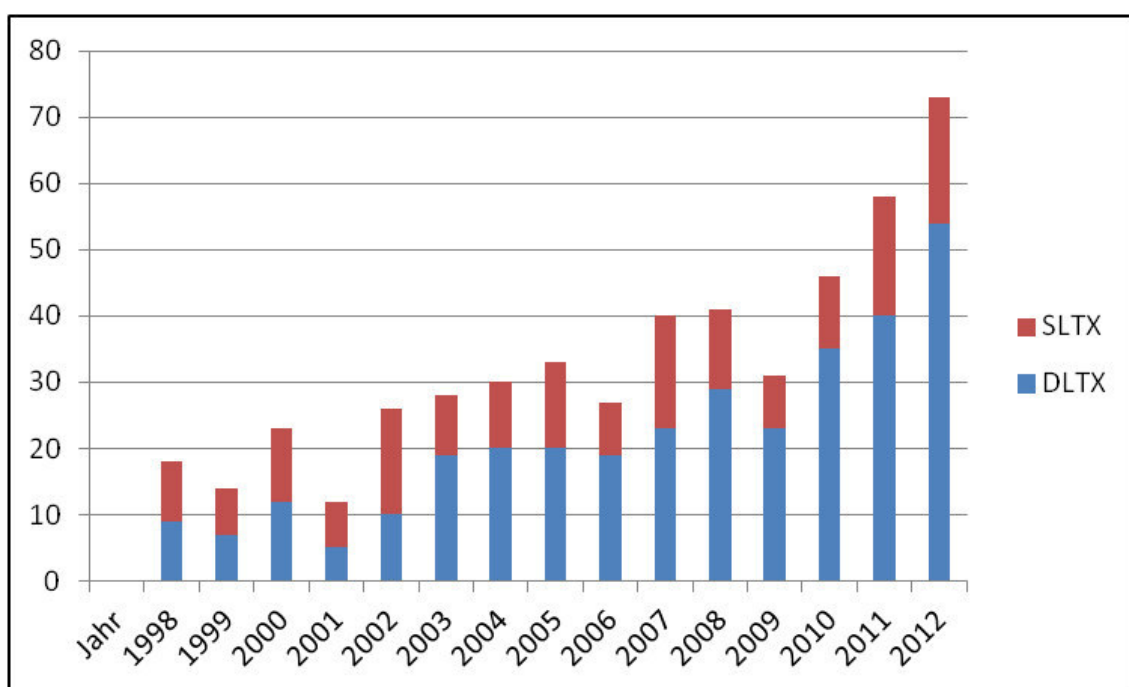


Abbildung 2: Zahl der Lungentransplantationen in München

3.2 Überleben des Gesamtkollektives

Überleben der in München in den letzten 15 Jahren lungentransplantierten Patienten.

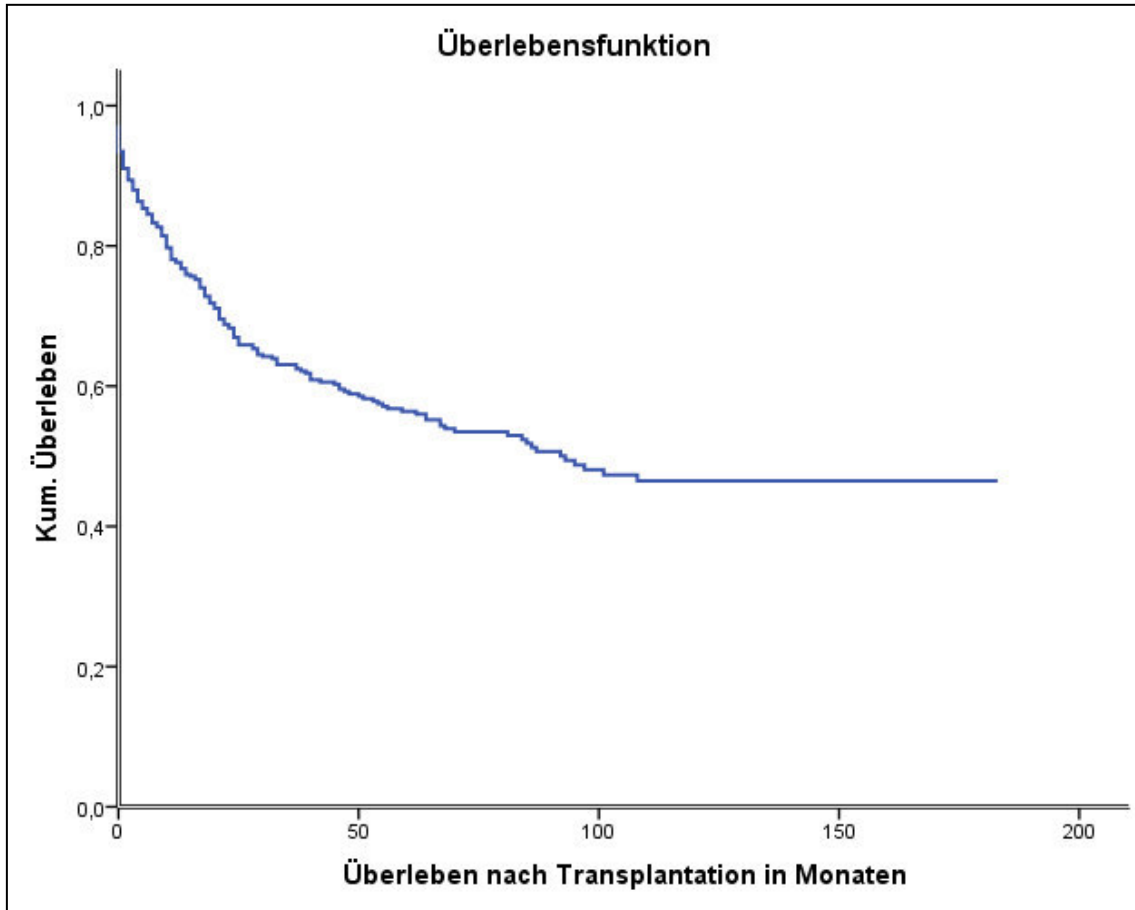


Abbildung 3: Überleben Gesamtkollektiv

| | ÜR |
|-----------------------|------|
| 1 Monat | 91,0 |
| 3 Monate | 88,0 |
| 6 Monate | 84,5 |
| 12 Monate | 77,6 |
| 36 Monate (3 Jahre) | 63,1 |
| 60 Monate (5 Jahre) | 56,4 |
| 84 Monate (7 Jahre) | 52,4 |
| 120 Monate (10 Jahre) | 46,5 |
| Patientenzahl | 491 |

Tabelle 4: Überlebenstabelle Gesamtkollektiv
(ÜR= Überlebensrate in Prozent)

Im Gesamtkollektiv der Lungentransplantierten der letzten 15 Jahre betrugen die ein-, drei-, sechs- und zwölf-Monatsüberlebensrate 91,0%, 88,0%, 84,5% und 77,6%. Im Verlauf sank die Überlebenswahrscheinlichkeit von 63,1% nach drei Jahren, 56,4% nach fünf Jahren, 52,4% nach sieben Jahren auf schließlich 46,5% nach zehn Jahren.

3.3 Diagnosen

Von den 328 Patienten mit Linksherzkatheter wurden 176 wegen der Diagnose ILD und 126 wegen einer COPD transplantiert. 10 Patienten wurden retransplantiert und neun Patienten wurden wegen einer PH transplantiert.

| | n | ♂ | ♀ | DLTX | SLTX |
|--|------------|------------|------------|------------|------------|
| Interstitielle Lungenerkrankung (ILD) | 176 | 97 | 79 | 109 | 67 |
| IPF | 106 | 61 | 45 | 52 | 54 |
| EAA | 22 | 18 | 4 | 17 | 5 |
| Sarkoidose | 16 | 8 | 8 | 15 | 1 |
| Non-IPF | 10 | 5 | 5 | 9 | 1 |
| LAM | 9 | 0 | 9 | 8 | 1 |
| Kollagenose | 8 | 2 | 6 | 5 | 3 |
| toxische Fibrosen | 3 | 2 | 1 | 1 | 2 |
| Histiozytose X | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| Silikose | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| COPD | 126 | 66 | 60 | 48 | 78 |
| COPD | 96 | 48 | 48 | 33 | 63 |
| Alpha-1-Antitrypsinmangel | 30 | 18 | 12 | 15 | 15 |
| Pulmonale Hypertonie (PH) | 9 | 6 | 3 | 9 | 0 |
| sonstige Diagnosen | 7 | 1 | 6 | 7 | 0 |
| Bronchiektasen | 2 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| Kartagenersyndrom | 2 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| Bronchoalveoläres Karzinom | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| fibrosierende Pleuritis nach KMT | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| kongenitale Zystenlunge | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| Retransplantation | 10 | 8 | 2 | 3 | 7 |
| gesamt | 328 | 178 | 150 | 176 | 152 |

Tabelle 5: Diagnosen der Patienten mit Linksherzkatheter

Ergebnisse

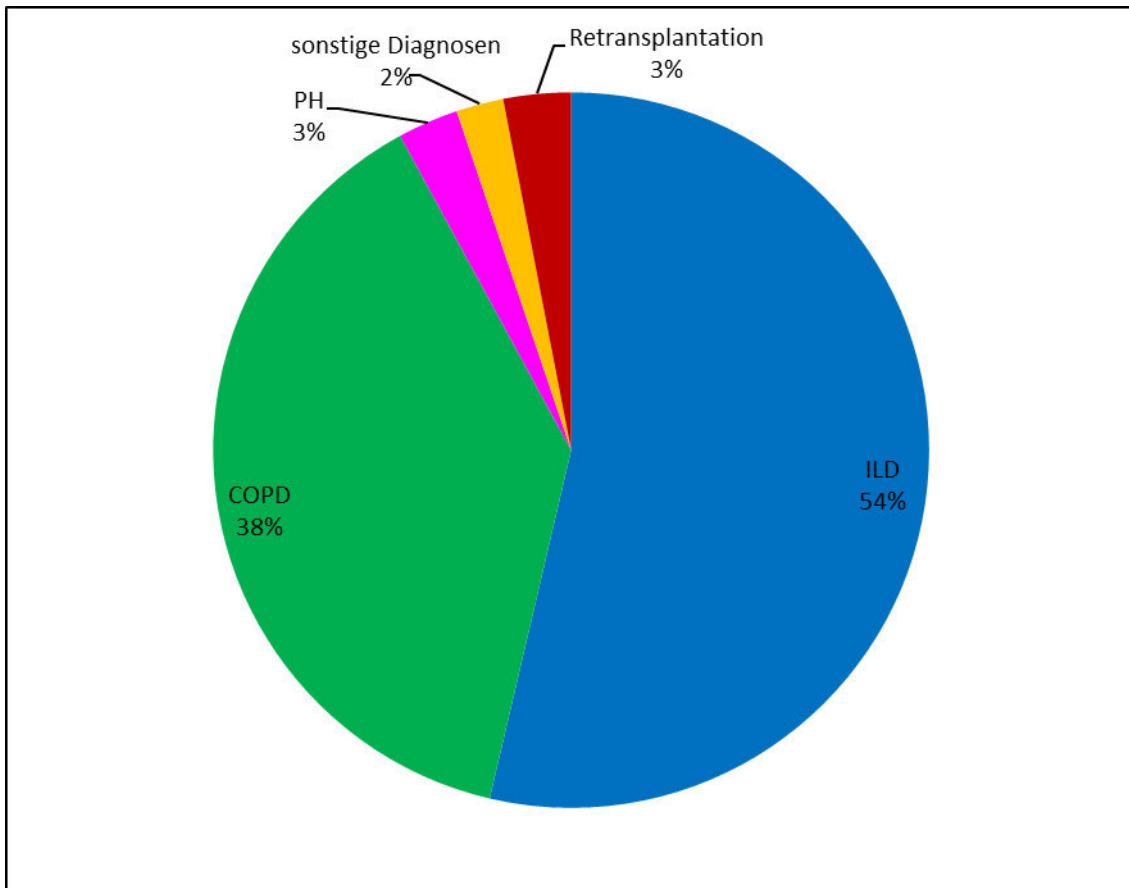


Abbildung 4: Diagnosen der Patienten mit Linksherzkatheter

3.4 Stammdaten der Patienten

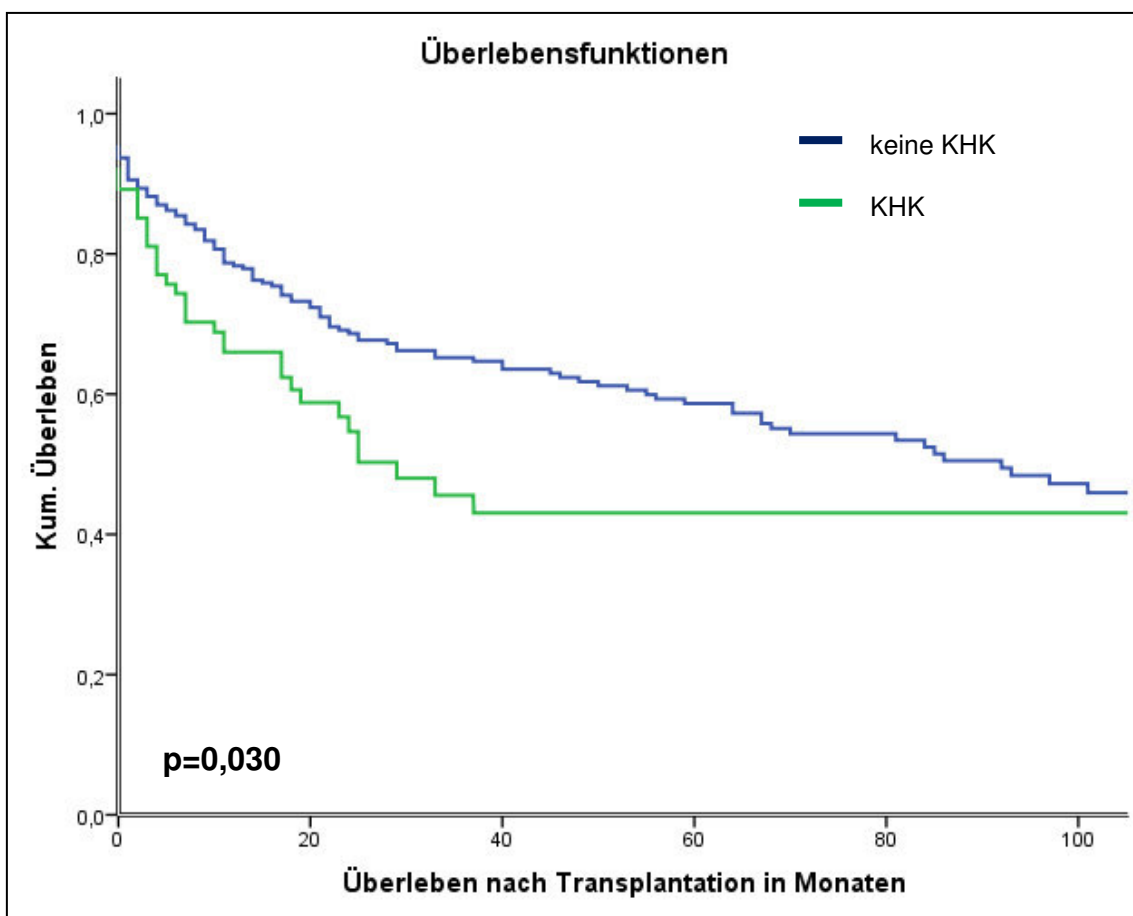
| | Ø KHK (n=254) | KHK (n=74) | p-Wert |
|--|---------------|------------|--------|
| Alter bei Transplantation | 52,9 ± 7,7 | 56,9 ± 6,1 | 0,001* |
| Geschlecht (w) | 123 (48,4%) | 27 (36,5%) | 0,085 |
| Transplantationsart (DLTX) | 141 (55,5%) | 35 (47,3%) | 0,234 |
| Diagnosen | | | 0,717 |
| ILD | 135 (53,1%) | 41 (55,4%) | 0,792 |
| COPD | 96 (37,8%) | 30 (40,5%) | 0,985 |
| PH | 8 (3,1%) | 1 (1,4%) | 0,690 |
| Retransplantation | 8 (3,1%) | 2 (2,7%) | 1,000 |
| Sonstige Diagnosen | 7 (2,8%) | 0 (0%) | 0,357 |
| Cholesterin vor Transplantation (mg/dl) | 217 ± 52 | 201 ± 49 | 0,104 |
| BMI vor Transplantation (kg/m ²) | 22,9 ± 4,1 | 24,5 ± 4,0 | 0,004* |
| Diabetes mellitus vor Transplantation | 20 (8,6%) | 7 (9,6%) | 0,814 |
| art. Hypertonus vor Transplantation | 48 (23,3%) | 25 (35,7%) | 0,059 |
| Kreatinin vor TX < 1,2 (mg/dl) | 216 (85,0%) | 64 (86,5%) | 0,450 |
| Kreatinin nach TX > 2 (mg/dl) | 172 (69,6%) | 51 (71,8%) | 0,770 |
| mPAP (mmHg) | 29,1 ± 12,6 | 25,4 ± 7,6 | 0,003* |

Tabelle 6: Vergleich der Patientenkollektive ohne/ mit KHK

Es zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne KHK beim Transplantationsalter, dem BMI vor Transplantation und dem pulmonalarteriellen Mitteldruck. Bei allen restlichen Parametern bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

3.5 Überleben nach Lungentransplantation mit/ ohne KHK

Von den insgesamt 324 transplantierten Patienten mit Koronarangiographie vor LuTX hatten 254 keine KHK und 74 eine KHK. Von diesen 74 Patienten mit KHK hatten 20 eine koronare Herzerkrankung, die mit PCI ± Stent versorgt wurde (=KHK mit PCI) und 54 eine koronare Herzerkrankung, die nicht mit einer PCI versorgt werden musste, sondern nur medikamentös behandelt wurde (=KHK ohne PCI).



| | | | | | |
|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Ø KHK (n=254) | 158 | 113 | 87 | 59 | 37 |
| KHK (n=74) | 30 | 16 | 12 | 7 | 3 |
| p-Wert | 0,001 | 0,001 | 0,003 | 0,008 | 0,014 |

Abbildung 5: Überleben ohne/ mit KHK, patients at risk und p-Werte

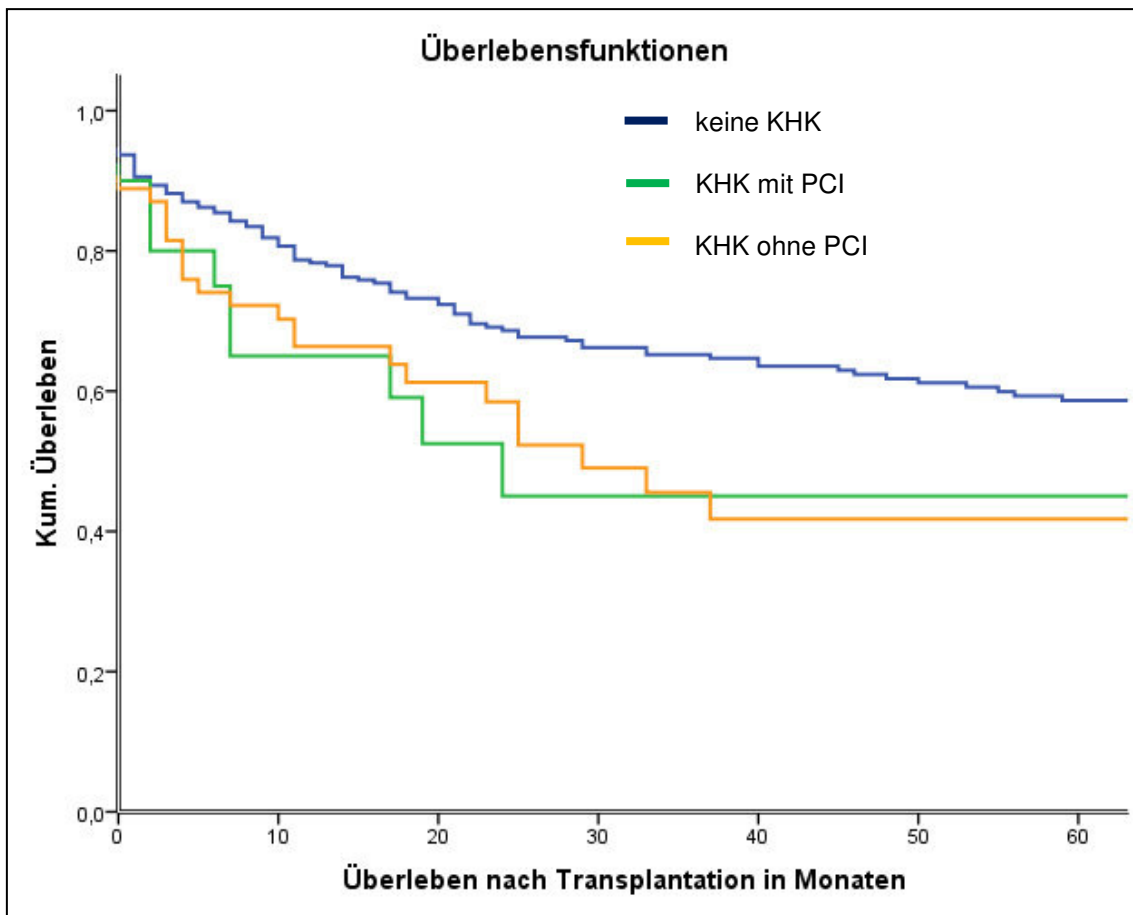
Für das Überleben nach Lungentransplantation war beim Vergleich der beiden Überlebenskurven das Überleben in der Gruppe ohne KHK (n=254) gegenüber der Gruppe mit KHK (n=74) mit einem p-Wert von 0,030 signifikant besser.

Ergebnisse

| | Ø KHK (n=254) | | KHK (n=74) | | p-Wert |
|-----------------------|----------------|-----|----------------|----|--------|
| | Überlebensrate | n | Überlebensrate | n | |
| 1 Monat | 90,6 | 230 | 89,2 | 66 | 0,824 |
| 3 Monate | 88,2 | 224 | 81,1 | 60 | 0,123 |
| 6 Monate | 85,4 | 217 | 74,3 | 55 | 0,034 |
| 12 Monate | 78,3 | 199 | 66,0 | 49 | 0,002 |
| 36 Monate (3 Jahre) | 65,2 | 170 | 45,6 | 39 | 0,001 |
| 60 Monate (5 Jahre) | 58,7 | 159 | 43,1 | 38 | 0,003 |
| 84 Monate (7 Jahre) | 52,5 | 151 | 43,1 | 38 | 0,026 |
| 120 Monate (10 Jahre) | 46,0 | 145 | 43,1 | 38 | 0,056 |
| Gestorben (n=145) | | 109 | | 36 | |

Tabelle 7: Überlebenstabelle und Anzahl der Überlebenden Patienten ohne/ mit KHK

Bei den Patienten mit KHK zeigt sich im ersten Jahr nach Transplantation zu allen betrachteten Zeitpunkten eine schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich mit den Patienten ohne KHK, wobei jedoch erst ab 6 Monaten nach Transplantation ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen besteht. Die herzgesunden Patienten zeigen zu allen betrachteten Zeitpunkten bessere Überlebenswahrscheinlichkeiten als die Transplantierten mit KHK. Der größte Unterschied zwischen beiden Gruppen besteht beim Dreijahresüberleben. Bei den KHK Patienten beträgt die Überlebenswahrscheinlichkeit dann nur noch 45,6% im Vergleich mit 65,2% bei Patienten ohne KHK. Im Langzeitüberleben nach 10 Jahren besteht dann allerdings nur noch ein Überlebensunterschied von weniger als 3 % zwischen den beiden Gruppen. Je größer die vergangene Zeit nach der Lungentransplantation wird, desto mehr nähern sich die Überlebenswahrscheinlichkeiten der beiden Gruppen wieder an. Das längste Überleben nach Transplantation ist in beiden Gruppen identisch und beträgt bisher 183 Monate.



| | | | | | | |
|--------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| PCI (n=20) | 12 | 7 | 6 | 5 | 5 | 5 |
| Ø PCI (n=54) | 36 | 23 | 14 | 11 | 9 | 7 |
| PCI | 0,052 | 0,030 | 0,102 | 0,104 | 0,239 | 0,469 |
| Ø PCI | 0,049 | 0,010 | 0,001 | 0,001 | 0,002 | 0,002 |

Abbildung 6: Überlebensfunktion ohne KHK und ohne/ mit PCI behandelter KHK, patients at risk und p-Werte

Patienten ohne KHK weisen ein besseres Überleben auf als KHK-Patienten mit und ohne PCI. Vergleicht man die Gruppe ohne KHK mit der Gruppe KHK ohne PCI besteht mit $p=0,047$ noch ein signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens zwischen diesen beiden Gruppen. Für den Vergleich der Patienten ohne KHK versus mit KHK und PCI ergibt sich keine Signifikanz ($p=0,233$), wobei die geringe Fallzahl der intervenierten KHK-Patienten ($n=20$) zu beachten ist.

Der p-Wert zwischen beiden Gruppen mit KHK beträgt 0,912 und ist somit nicht signifikant.

Ergebnisse

| | Ø KHK (n=254) | KHK mit PCI (n=20) | p-Wert | KHK Ø PCI (n=54) | p-Wert |
|-----------------------|--------------------|-----------------------|------------------|---------------------|--------------------|
| | Überlebens rate | Überlebens rate | Ø KHK vs. PCI | Überlebens rate | Ø KHK vs. Ø PCI |
| 1 Monat | 90,6 | 90,0 | 1,000 | 88,9 | 0,800 |
| 3 Monate | 88,2 | 80,0 | 0,289 | 81,5 | 0,186 |
| 6 Monate | 85,4 | 75,0 | 0,206 | 74,1 | 0,067 |
| 12 Monate | 78,3 | 65,0 | 0,059 | 66,4 | 0,007 |
| 36 Monate (3 Jahre) | 65,2 | 45,0 | 0,162 | 45,5 | 0,001 |
| 60 Monate (5 Jahre) | 58,7 | 45,0 | 0,469 | 41,8 | 0,002 |
| 84 Monate (7 Jahre) | 52,5 | 45,0 | 1,000 | 41,8 | 0,006 |
| 120 Monate (10 Jahre) | 46,0 | 45,0 | 0,704 | 41,8 | 0,060 |
| Gestorben (n) | 109 | 10 | | 26 | |

Tabelle 8: Überlebenstabelle keine KHK und KHK mit/ ohne PCI behandelt

Im Vergleich zu den Patienten ohne KHK zeigen beide KHK Gruppen ein schlechteres Gesamtüberleben. Drei Jahre nach Transplantation haben die Patienten ohne KHK einen Überlebensvorteil von fast 20% im Vergleich mit den beiden KHK Gruppen. Bei Betrachtung des Langzeitüberlebens besteht für Patienten mit PCI allerdings nur noch ein Überlebensunterschied von einem Prozent im Vergleich mit den Patienten ohne KHK. Die Patienten ohne PCI haben ein um ca. vier Prozent schlechteres Langzeitüberleben als die Patienten ohne KHK.

3.6 Todesursachen

| | Ø KHK | KHK | p=0,426 |
|-----------|-------|-----|---------|
| lebt | 145 | 38 | 183 |
| gestorben | 109 | 36 | 145 |
| insgesamt | 254 | 74 | 328 |

Tabelle 9: Übersicht über die verstorbenen und lebenden Patienten

Von den 328 Patienten mit Linksherzkatheter vor Lungentransplantation hatten 254 keine KHK und 74 eine KHK. Insgesamt sind nach Lungentransplantation 145 der 328 Patienten verstorben (109 ohne KHK und 36 mit KHK).

| Todesursachen | | | | | |
|--------------------------|---------------|------|------------|------|--------|
| | Ø KHK (n=254) | % | KHK (n=74) | % | p-Wert |
| Infektion/Sepsis/MODS | 44 | 40,4 | 15 | 41,7 | 1,000 |
| BOS | 19 | 17,4 | 5 | 13,9 | 0,797 |
| Transplantatversagen | 2 | 1,8 | 0 | 0,0 | 1,000 |
| Blutung | 9 | 8,3 | 4 | 11,1 | 0,737 |
| Tumor | 7 | 6,4 | 3 | 8,3 | 0,710 |
| kardial | 7 | 6,4 | 2 | 5,6 | 1,000 |
| intraoperativ verstorben | 1 | 0,9 | 1 | 2,8 | 0,436 |
| sonstiges | 20 | 18,3 | 6 | 16,7 | 1,000 |
| insgesamt verstorben | 109 | | 36 | | |

Tabelle 10: Todesursachen

Unter den KHK Patienten sind zwei an einer Hirnblutung verstorben und je einer an einem Aortenaneurysma, einem Myokardinfarkt, progredientem Linksherzversagen und hämorrhagischem Schock bei frustraner Reanimation. Bei den Patienten ohne KHK verstarben vier Patienten an nicht näher beschriebenen kardiovaskulären Ursachen, jeweils drei an einer Gehirnblutung, zwei an einer Lungenembolie und zwei an kardialem Pumpversagen. Je ein Patient verstarb an einer Aortendissektion, einer Arrosionsblutung der A. pulmonalis, einer Bronchialblutung, einer Gerinnungsstörung mit Mediainfarkt bei ECMO, an kardialem Pumpversagen und an Rechtsherzversagen bei Cor pulmonale.

Ergebnisse

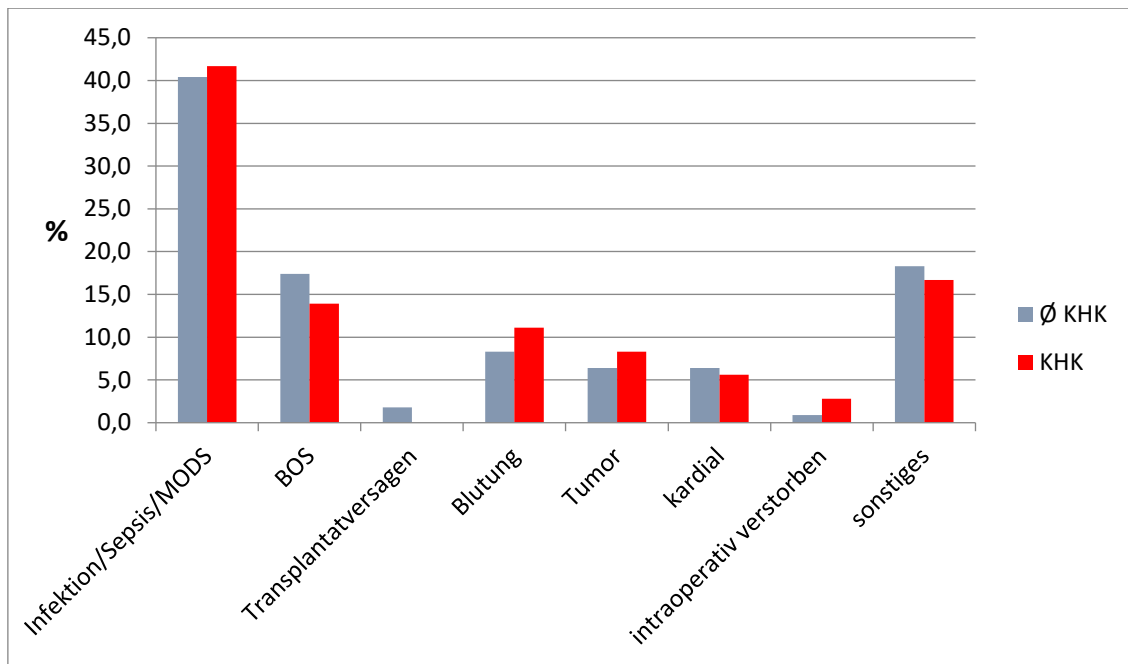


Abbildung 7: Todesursachen

Von den 74 Patienten mit KHK sind im Beobachtungszeitraum 36 Patienten (48,8%) und von den Patienten ohne eine KHK sind von 254 Patienten insgesamt 109 verstorben (43,0%). Die häufigste Todesursache war Infektion/Sepsis/MODS, sowohl bei den Patienten mit als auch ohne KHK. Es folgten BOS, sonstige Todesursachen, Blutung, Tumorerkrankungen und die kardialen Todesursachen. In beiden Gruppen ist jeweils ein Patient intraoperativ verstorben. Es zeigt sich bei keiner der Todesursachen ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne KHK, tendenziell verstarben KHK-Patienten etwas häufiger an einer Blutung, bei den kardialen Todesursachen besteht kein Unterschied zu den Patienten ohne KHK.

Ergebnisse

| | Ø KHK (n=254) | n | KHK (n=74) | n | p-Wert |
|-----------------------|---------------|-----|------------|----|--------|
| Infektion/Sepsis/MODS | 16,2 ± 3,1 | 44 | 6,8 ± 2,4 | 15 | 0,021* |
| BOS | 33,4 ± 5,1 | 19 | 17,2 ± 5,3 | 5 | 0,046* |
| Transplantatversagen | 0 ± 0 | 2 | 0 ± 0 | 0 | / |
| Blutung | 14,7 ± 9,1 | 9 | 5,0 ± 4,4 | 4 | 0,358 |
| Tumor | 48,7 ± 13,4 | 7 | 13,3 ± 6,2 | 3 | 0,044* |
| kardial | 2,1 ± 2,0 | 7 | 0 ± 0,00 | 2 | 0,321 |
| intraoperativ | 0 ± 0,00 | 1 | 0 ± 0,00 | 1 | / |
| sonstiges | 32,1 ± 7,2 | 20 | 18,3 ± 4,1 | 6 | 0,112 |
| insgesamt verstorben | 22,8 ± 2,6 | 109 | 9,9 ± 1,8 | 36 | 0,001* |

Tabelle 11: Mittlere Überlebenszeit in Monaten ± Standardfehler des Mittelwertes

Auch bei Betrachtung der mittleren Überlebenszeit nach Lungentransplantation zeigt sich außer bei der Todesursache Infektion/Sepsis/MODS, BOS und Tumorerkrankungen kein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen der Gruppe mit und ohne KHK. Es handelt sich aber zum Teil um sehr geringe Fallzahlen.

| | Ø KHK (n=254) | % | KHK (n=74) | % | p-Wert |
|--------------------------|---------------|------|------------|------|--------|
| Infektion/Sepsis/MODS | 24 | 43,6 | 13 | 52,0 | 0,629 |
| BOS | 4 | 7,3 | 2 | 8,0 | 1,000 |
| Transplantatversagen | 2 | 3,6 | 0 | 0,0 | 1,000 |
| Blutung | 7 | 12,7 | 3 | 12,0 | 1,000 |
| Tumor | 1 | 1,8 | 2 | 8,0 | 0,229 |
| kardial | 6 | 10,9 | 2 | 8,0 | 1,000 |
| intraoperativ verstorben | 1 | 1,8 | 1 | 4,0 | 0,530 |
| sonstiges | 10 | 18,2 | 2 | 8,0 | 0,323 |
| insgesamt verstorben | 55 | | 25 | | |

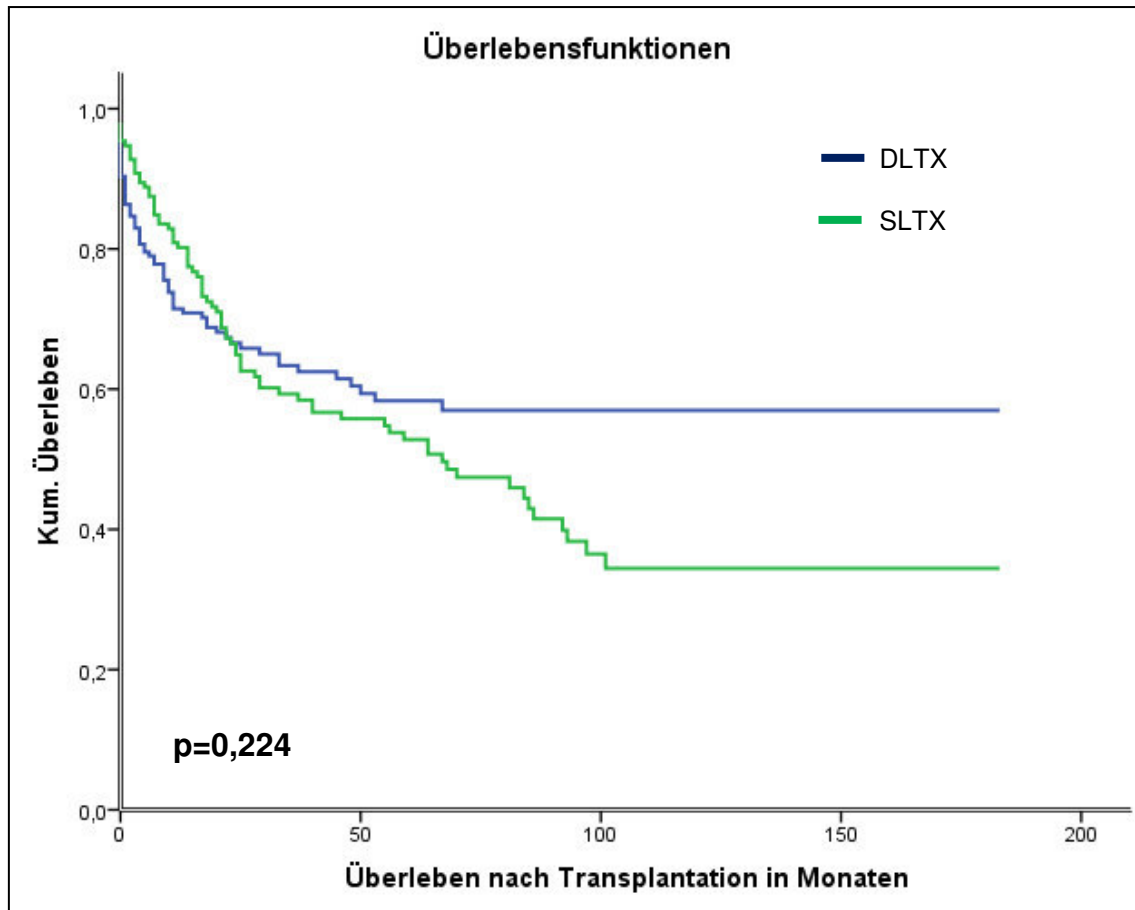
Tabelle 12: Todesursachen im ersten Jahr nach LuTX

Es zeigt sich, dass auch bei den Patienten, die im ersten Jahr nach Lungentransplantation gestorben sind, keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit/ ohne KHK bezüglich der Todesursachen bestehen. Auch hier sind überwiegend sehr geringe Fallzahlen festzustellen.

3.7 Subgruppenanalysen: Überlebensunterschiede nach LuTX

3.7.1 Vergleich von DLTX/ SLTX

Es wurden bei den 328 Patienten mit Koronarangiographie 176 Doppel- und 152 Einzellungentransplantationen durchgeführt.



| | | | | |
|--------------|-------|-------|-------|---|
| DLTX (n=176) | 56 | 22 | 5 | 0 |
| SLTX (n=152) | 58 | 18 | 6 | 0 |
| p-Wert | 0,246 | 0,868 | 0,760 | 0 |

Abbildung 8: Überleben mit Vergleich der Transplantationsart, patients at risk und p-Werte

Ergebnisse

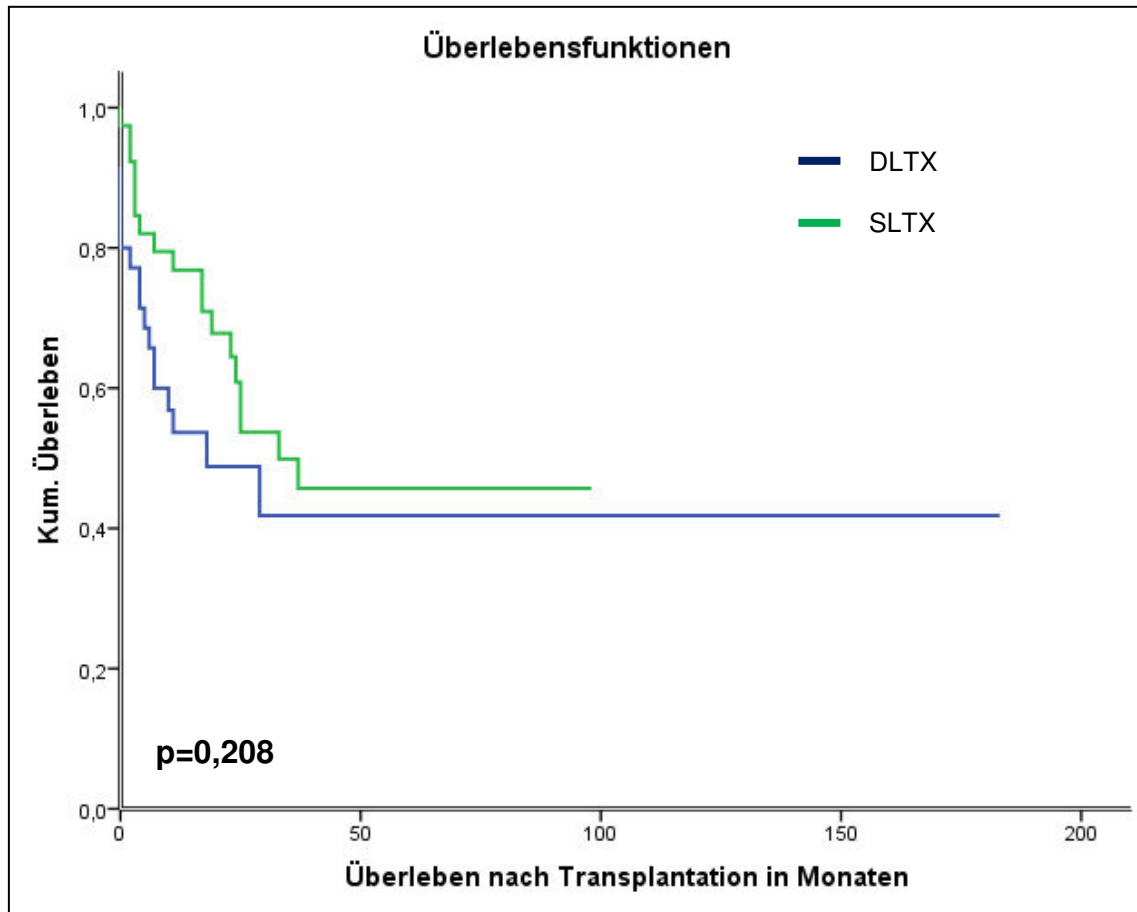
| | DLTX (n=176) | SLTX (n=152) |
|-----------------------|---------------------|---------------------|
| | Überlebensrate | Überlebensrate |
| 1 Monat | 86,4 | 94,7 |
| 3 Monate | 83,0 | 90,8 |
| 6 Monate | 79,0 | 87,5 |
| 12 Monate | 71,5 | 80,2 |
| 36 Monate (3 Jahre) | 63,4 | 59,3 |
| 60 Monate (5 Jahre) | 58,3 | 52,8 |
| 84 Monate (7 Jahre) | 57,0 | 44,4 |
| 120 Monate (10 Jahre) | 57,0 | 34,4 |
| gestorben | 67 | 78 |

Tabelle 13: Überlebenstabelle mit Vergleich der Transplantationsart

Es zeigt sich ein Unterschied der Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen DLTX und SLTX. Obwohl das Kurzzeitüberleben bei Patienten mit SLTX besser ist als bei Patienten mit DLTX, ist im Langzeitverlauf das Überleben bei DLTX-Patienten mit 57,0% deutlich besser als bei SLTX-Patienten mit 34,4%, wobei der Unterschied im Gesamtüberleben mit einem p-Wert von 0,224 jedoch nicht signifikant ist.

3.7.2 Vergleich von DLTX/ SLTX bei Patienten mit KHK

Von den 74 Patienten mit KHK wurden 35 doppel- und 39 einzellungentransplantiert.



| | | | | |
|-------------|-------|-------|-------|---|
| DLTX (n=35) | 5 | 3 | 1 | 0 |
| SLTX (n=39) | 9 | 0 | 0 | 0 |
| p-Wert | 0,386 | 0,101 | 0,473 | 0 |

Abbildung 9: Überlebensfunktion im Vergleich der Transplantationsart bei Patienten mit KHK, patients at risk und p-Werte

Auch bei Einzelbetrachtung der 74 Patienten mit KHK ergibt sich mit einem p-Wert von 0,208 kein signifikanter Überlebensunterschied nach Lungentransplantation hinsichtlich der Transplantationsart.

Ergebnisse

| | DLTX (n=35) | SLTX (n=39) |
|-----------------------|--------------------|--------------------|
| | Überlebensrate | Überlebensrate |
| 1 Monat | 80,0 | 97,4 |
| 3 Monate | 77,1 | 84,6 |
| 6 Monate | 65,7 | 82,1 |
| 12 Monate | 53,7 | 76,8 |
| 36 Monate (3 Jahre) | 41,8 | 49,9 |
| 60 Monate (5 Jahre) | 41,8 | 45,7 |
| 84 Monate (7 Jahre) | 41,8 | 45,7 |
| 120 Monate (10 Jahre) | 41,8 | / |
| Gestorben (n) | 18 | 18 |

Tabelle 14: Überlebenstabelle im Vergleich der Transplantationsart bei Patienten mit KHK

Bei den Patienten mit einer KHK zeigt sich im ganzen Beobachtungszeitraum ein besseres Überleben bei der SLTX. Die Patienten mit KHK und DLTX zeigen immer eine schlechtere Überlebensrate, wobei das Langzeitüberleben nach 10 Jahren bei DLTX 41,8 % beträgt. Bei den Patienten mit SLTX war das längste beobachtete Überleben bislang allerdings auf 98 Monate nach Transplantation begrenzt und die 5-JÜR betrug 45,7%. Es wurden somit in dieser Gruppe im beobachteten Zeitraum keine zehn Jahre Überleben nach TX erreicht.

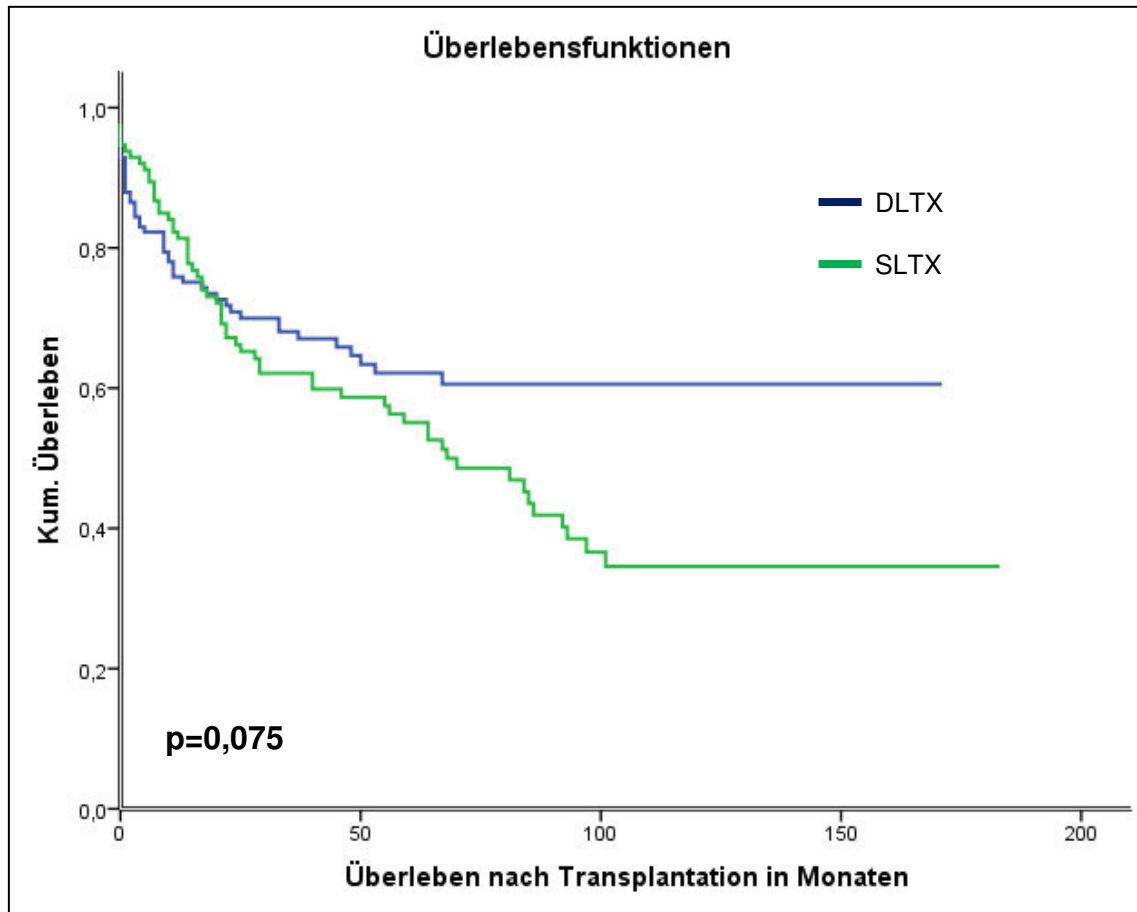
| | SLTX (n=39) | DLTX (n=35) | p-Wert |
|-------------------|--------------------|--------------------|---------------|
| Alter (Jahre) | 58,1 ± 6,3 | 55,6 ± 5,6 | 0,075 |
| PAP mittel (mmHg) | 23,3 ± 6,1 | 27,7 ± 8,6 | 0,018* |
| IPF (n=41) | 19 | 22 | 0,249 |
| COPD (n=30) | 18 | 12 | 0,348 |

Tabelle 15: Charakteristika der KHK Patienten

Es zeigt sich, dass sich bei den Patienten mit KHK außer bei dem pulmonalarteriellen Mitteldruck mit einem $p=0,018$, beim Alter und der Grunderkrankung keine signifikanten Unterschiede zwischen der SLTX und DLTX Gruppe bestehen.

3.7.3 Vergleich von DLTX/ SLTX bei Patienten ohne KHK

Von den 254 Patienten ohne KHK wurden bei 141 Patienten eine DLTX und bei 113 Patienten eine SLTX durchgeführt.



| | | | | |
|--------------|-------|-------|-------|---|
| DLTX (n=141) | 51 | 19 | 4 | 0 |
| SLTX (n=113) | 49 | 13 | 6 | 0 |
| p-Wert | 0,248 | 0,596 | 0,347 | 0 |

Abbildung 10: Überlebensfunktion im Vergleich der Transplantationsart bei Patienten ohne KHK, patients at risk und p-Werte

Auch bei den Patienten mit ausgeschlossener KHK zeigt sich mit einem p-Wert von 0,075 kein signifikanter Überlebensunterschied zwischen DLTX und SLTX im Beobachtungszeitraum.

Ergebnisse

| | DLTX (n=141) | SLTX (n=113) |
|-----------------------|---------------------|---------------------|
| | Überlebensrate | Überlebensrate |
| 1 Monat | 87,9 | 93,8 |
| 3 Monate | 84,4 | 92,9 |
| 6 Monate | 82,3 | 89,4 |
| 12 Monate | 75,8 | 81,4 |
| 36 Monate (3 Jahre) | 68,1 | 62,1 |
| 60 Monate (5 Jahre) | 62,2 | 55,1 |
| 84 Monate (7 Jahre) | 60,6 | 45,2 |
| 120 Monate (10 Jahre) | 60,6 | 34,6 |
| Gestorben (n) | 49 | 60 |

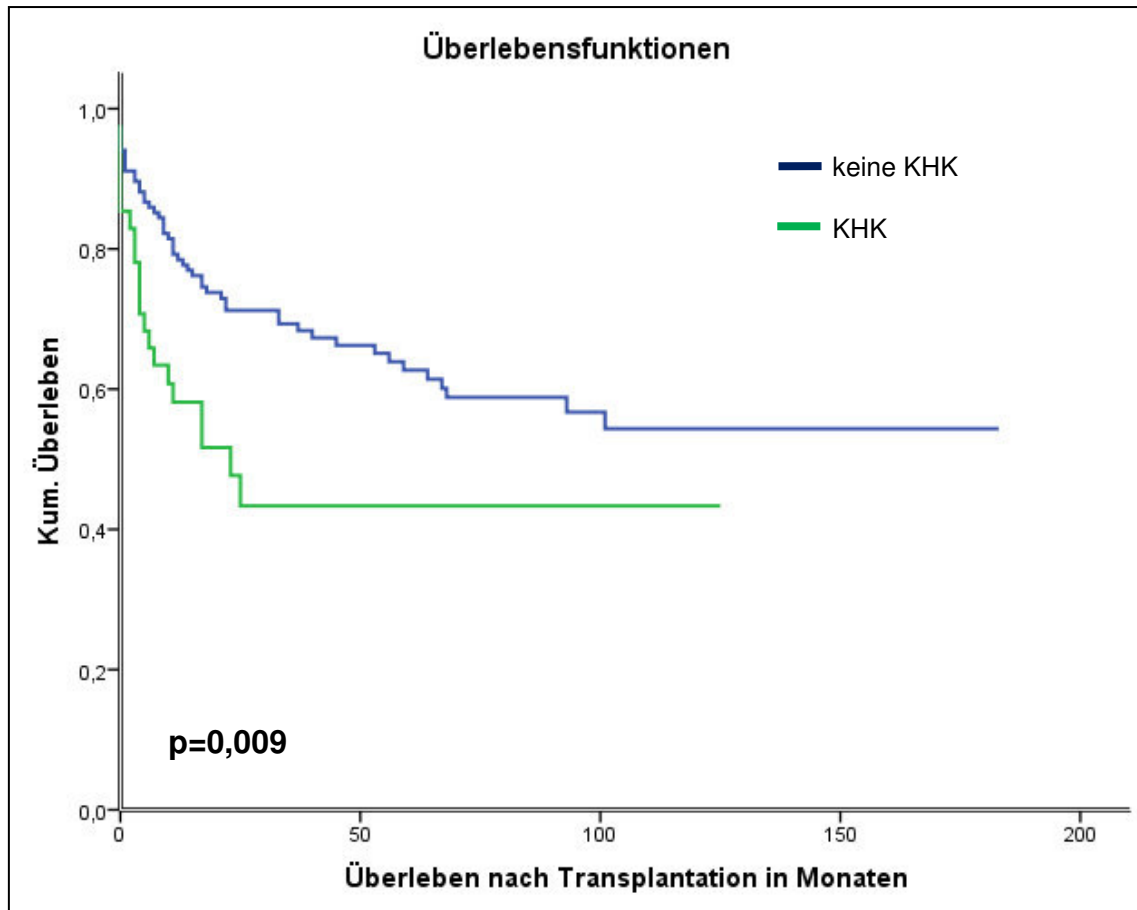
Tabelle 16: Überlebenstabelle im Vergleich der Transplantationsart bei Patienten ohne KHK

Im ersten Jahr nach Transplantation ist das Überleben für SLTX-Patienten höher als für DLTX-Patienten. Für den restlichen Beobachtungszeitraum ist dann das Überleben bei DLTX immer besser und nach zehn Jahren beträgt der Unterschied mehr als 25 %.

3.8 Subgruppenanalysen: Überleben bei Patienten mit/ ohne KHK

3.8.1 Bei Diagnose ILD

Unter den 328 Patienten mit Linksherzkatheter waren 175 mit der Diagnose ILD, davon hatten 135 Patienten keine KHK und 41 eine KHK.



| | | | | |
|---------------|-------|-------|-------|---|
| Ø KHK (n=135) | 58 | 24 | 7 | 0 |
| KHK (n=41) | 6 | 2 | 0 | 0 |
| p-Wert | 0,001 | 0,045 | 0,203 | 0 |

Abbildung 11: Überlebensfunktion bei ILD mit/ ohne KHK, patients at risk und p-Werte

Es ergibt sich ein signifikanter Unterschied von $p= 0,009$ im Überleben nach Transplantation zwischen Patienten ohne KHK und Patienten mit KHK bei Diagnose ILD.

Ergebnisse

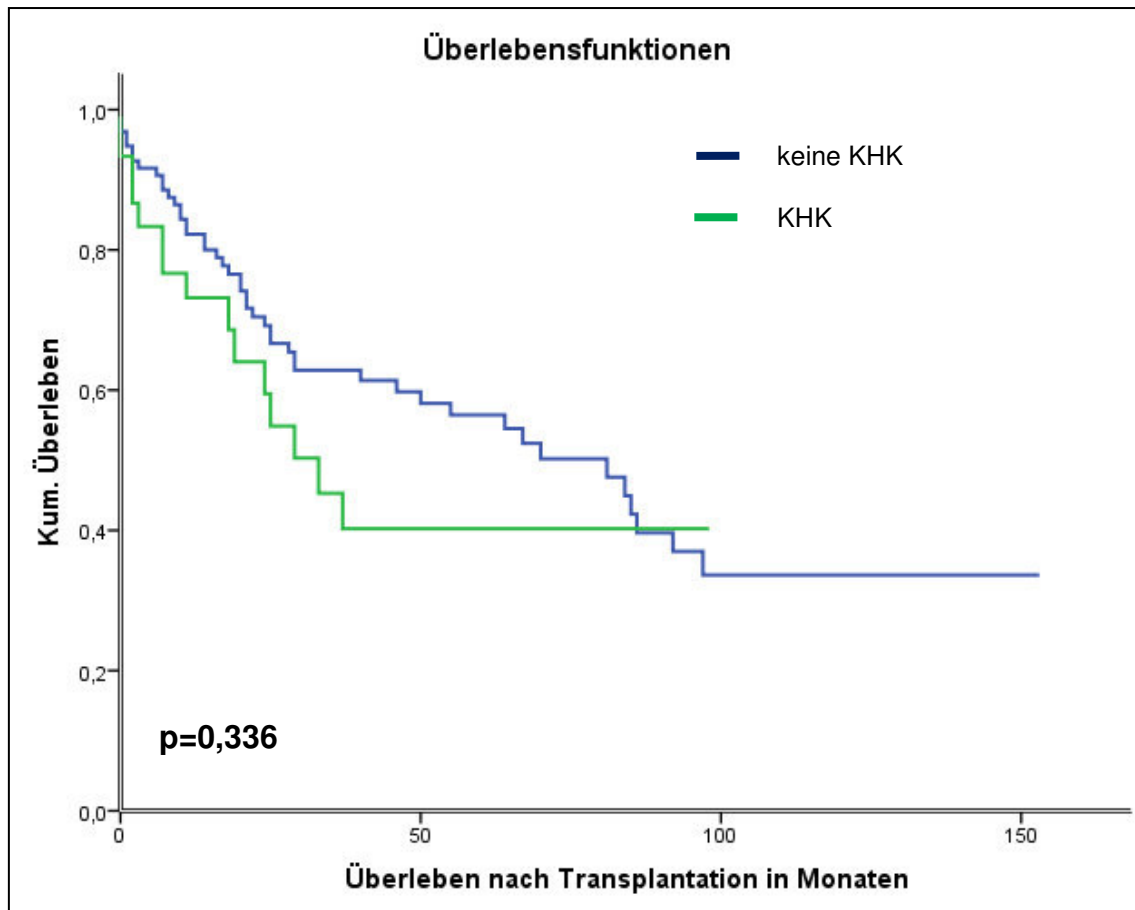
| | Ø KHK (n=135) | KHK (n=41) |
|-----------------------|----------------|----------------|
| | Überlebensrate | Überlebensrate |
| 1 Monat | 91,1 | 85,4 |
| 3 Monate | 89,6 | 78,0 |
| 6 Monate | 85,9 | 65,9 |
| 12 Monate | 78,5 | 58,1 |
| 36 Monate (3 Jahre) | 69,3 | 43,4 |
| 60 Monate (5 Jahre) | 62,7 | 43,4 |
| 84 Monate (7 Jahre) | 58,8 | 43,4 |
| 120 Monate (10 Jahre) | 54,4 | 43,4 |
| Gestorben (n) | 51 | 21 |

Tabelle 17: Überlebenstabelle bei ILD mit/ ohne KHK

Bei Patienten mit ILD und keiner KHK war das Überleben zu allen betrachteten Zeitpunkten besser als bei Patienten mit KHK. Nach zehn Jahren betrug der Überlebensunterschied mehr als 10 %. Das bisher längste beobachtete Überleben für Patienten ohne KHK beträgt 183 Monate, für Patienten mit KHK 125 Monate.

3.8.2 Bei Diagnose COPD

Insgesamt 126 der lungentransplantierten Patienten wurden aufgrund der Diagnose COPD transplantiert, davon hatten 96 Patienten keine KHK und 30 Patienten waren an einer KHK erkrankt.



| | | | |
|--------------|-------|-------|-------|
| Ø KHK (n=96) | 35 | 8 | 1 |
| KHK (n=30) | 7 | 0 | 0 |
| p-Wert | 0,267 | 0,197 | 1,000 |

Abbildung 12: Überlebensfunktion bei COPD mit/ ohne KHK, patients at risk und p-Werte

Mit einem p-Wert von 0,336 ergibt sich in dieser Gruppe kein signifikanter Überlebensunterschied im Hinblick auf die KHK.

Ergebnisse

| | Ø KHK (n=96) | KHK (n=30) |
|-----------------------|----------------|----------------|
| | Überlebensrate | Überlebensrate |
| 1 Monat | 94,8 | 93,3 |
| 3 Monate | 91,7 | 83,3 |
| 6 Monate | 90,6 | 83,3 |
| 12 Monate | 82,2 | 73,2 |
| 36 Monate (3 Jahre) | 62,9 | 45,3 |
| 60 Monate (5 Jahre) | 56,5 | 40,3 |
| 84 Monate (7 Jahre) | 44,9 | 40,3 |
| 120 Monate (10 Jahre) | 33,6 | / |
| Gestorben (n) | 46 | 15 |

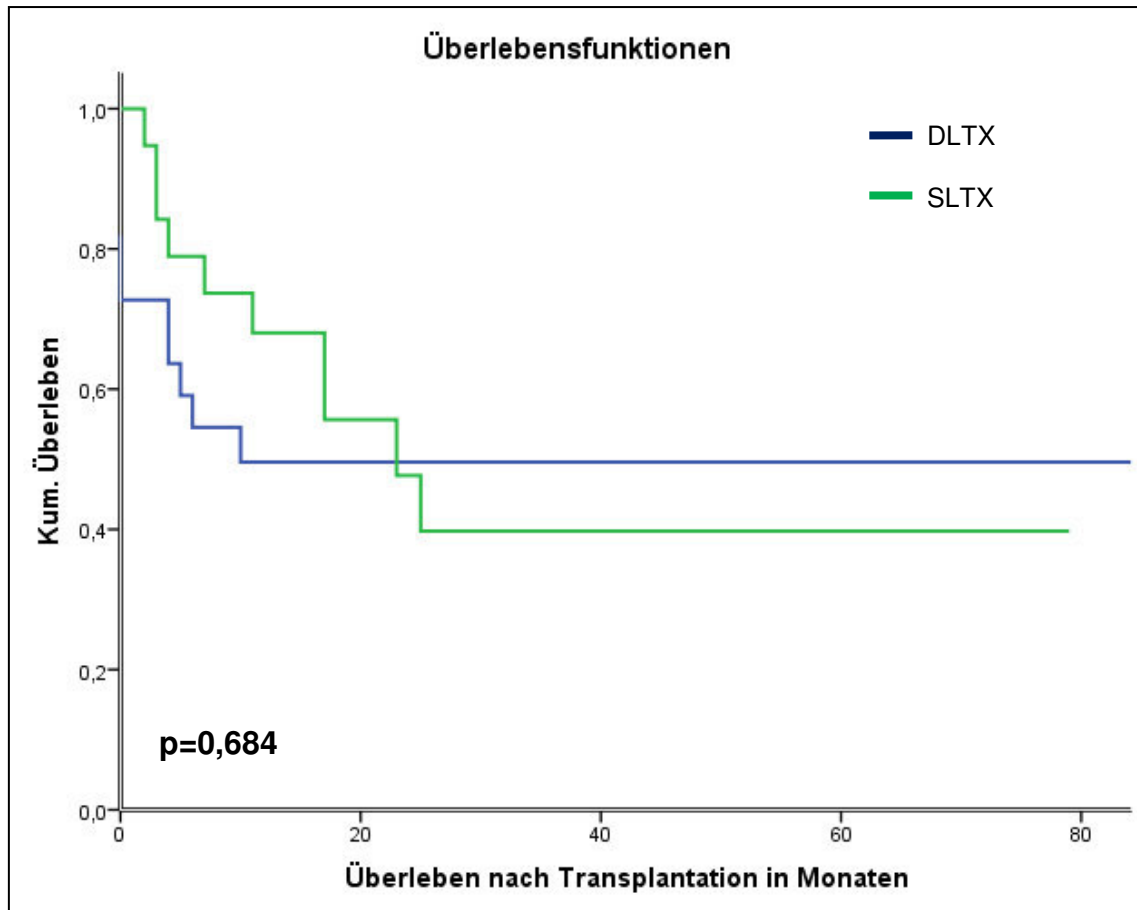
Tabelle 18: Überlebenstabelle bei COPD mit/ ohne KHK

Die Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit COPD und keiner KHK ist zu allen beobachteten Zeitpunkten besser als bei Patienten mit KHK. Die bisher längste beobachtete Überlebensdauer nach Lungentransplantation bei Patienten mit KHK beträgt 98 Monate, bei Patienten ohne KHK 153 Monate.

3.9 Subgruppenanalysen: Überleben bei DLTX/SLTX

3.9.1 Bei Patienten mit ILD und KHK

Es gab insgesamt 22 Patienten mit KHK und der Diagnose ILD, bei denen eine DLTX und 19 Patienten bei denen eine SLTX durchgeführt wurde.



| | | | | |
|-------------|-------|-------|-------|-------|
| DLTX (n=22) | 7 | 3 | 3 | 2 |
| SLTX (n=19) | 7 | 3 | 3 | 0 |
| p-Wert | 0,754 | 0,685 | 1,000 | 0,490 |

Abbildung 13: Überlebensfunktion bei ILD und KHK im Vergleich der Transplantationsart, patients at risk und p-Werte

Im log-Rank Test dieser beiden Überlebenskurven ergibt sich ein p-Wert von 0,684 und somit kein signifikanter Überlebensunterschied bezüglich der Transplantationsart.

Ergebnisse

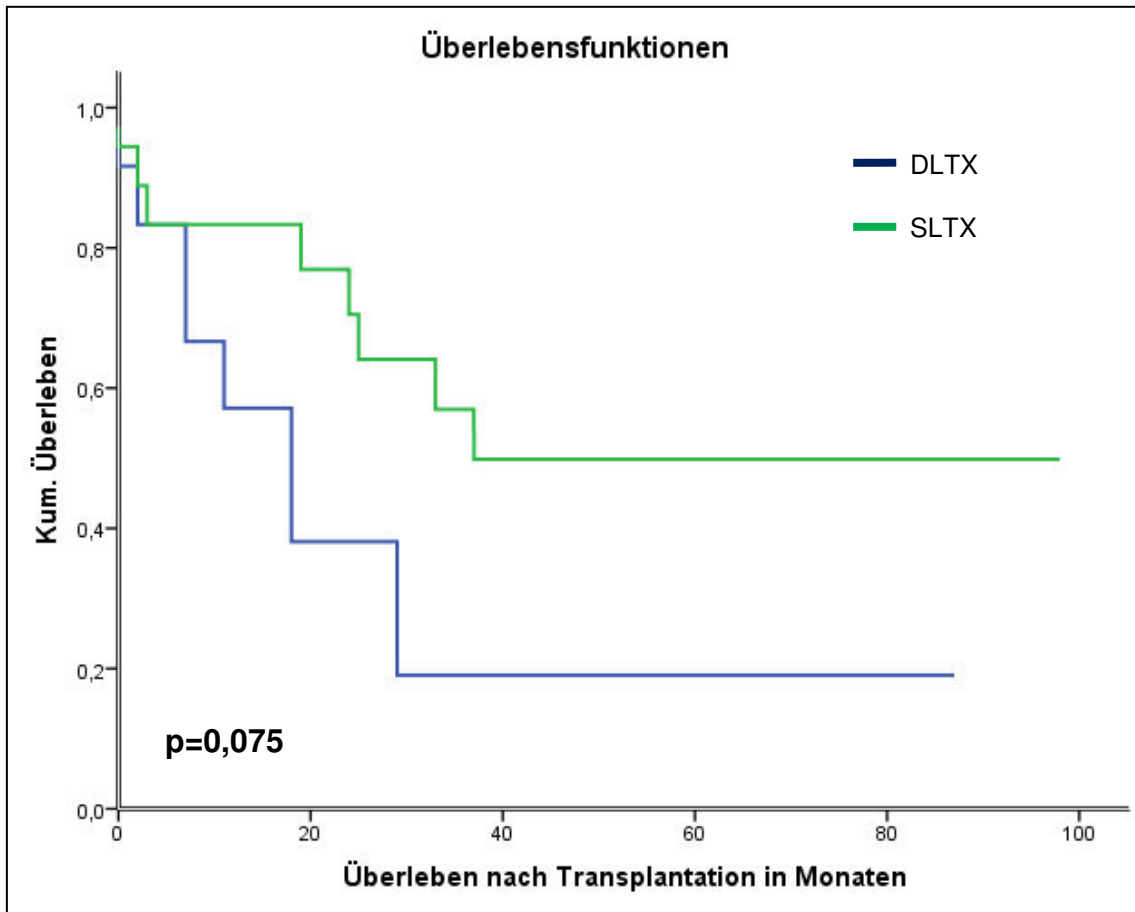
| | DLTX (n=22) | SLTX (n=19) |
|-----------------------|--------------------|--------------------|
| | Überlebensrate | Überlebensrate |
| 1 Monat | 72,7 | 100,0 |
| 3 Monate | 72,7 | 84,2 |
| 6 Monate | 54,5 | 78,9 |
| 12 Monate | 49,6 | 68,0 |
| 36 Monate (3 Jahre) | 49,6 | 39,7 |
| 60 Monate (5 Jahre) | 49,6 | 39,7 |
| 84 Monate (7 Jahre) | 49,6 | / |
| 120 Monate (10 Jahre) | 49,6 | / |
| Gestorben (n) | 11 | 10 |

Tabelle 19: Überlebenstabelle bei ILD und KHK im Vergleich der Transplantationsart

Das Kurzzeitüberleben (bis zu drei Jahren) für KHK-Patienten mit ILD ist bei SLTX besser als bei DLTX. Ab drei Jahren nach Transplantation besteht dann jedoch für den gesamten restlichen Beobachtungszeitraum ein Überlebensvorteil für DLTX-Patienten. Bei Patienten mit DLTX beträgt die Zehn-jahresüberlebenswahrscheinlichkeit 49,6 % mit einem längsten beobachteten Überleben von bisher 125 Monaten. Das bisher längste beobachtete Überleben nach SLTX beträgt 79 Monate mit einer 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 39,7%.

3.9.2 Bei Patienten mit COPD und KHK

Zwölf Patienten mit COPD und KHK wurden einzellungentransplantiert und 18 wurden doppelungentransplantiert.



| | | | | | |
|-------------|-------|-------|-------|-------|---|
| DLTX (n=12) | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| SLTX (n=18) | 12 | 7 | 4 | 3 | 0 |
| p-Wert | 0,011 | 0,099 | 0,622 | 0,632 | 0 |

Abbildung 14: Überlebensfunktion bei COPD und KHK im Vergleich der Transplantationsart, patients at risk und p-Werte

Mit einem p-Wert von 0,075 ergibt sich bei Patienten mit COPD und KHK kein signifikanter Überlebensunterschied bezüglich DLTX und SLTX.

Ergebnisse

| | DLTX (n=12) | SLTX (n=18) |
|-----------------------|--------------------|--------------------|
| | Überlebensrate | Überlebensrate |
| 1 Monat | 91,7 | 94,4 |
| 3 Monate | 83,3 | 83,3 |
| 6 Monate | 83,3 | 83,3 |
| 12 Monate | 57,1 | 83,3 |
| 36 Monate (3 Jahre) | 19,0 | 57,0 |
| 60 Monate (5 Jahre) | 19,0 | 49,9 |
| 84 Monate (7 Jahre) | 19,0 | 49,9 |
| 120 Monate (10 Jahre) | / | / |
| Gestorben (n) | 7 | 8 |

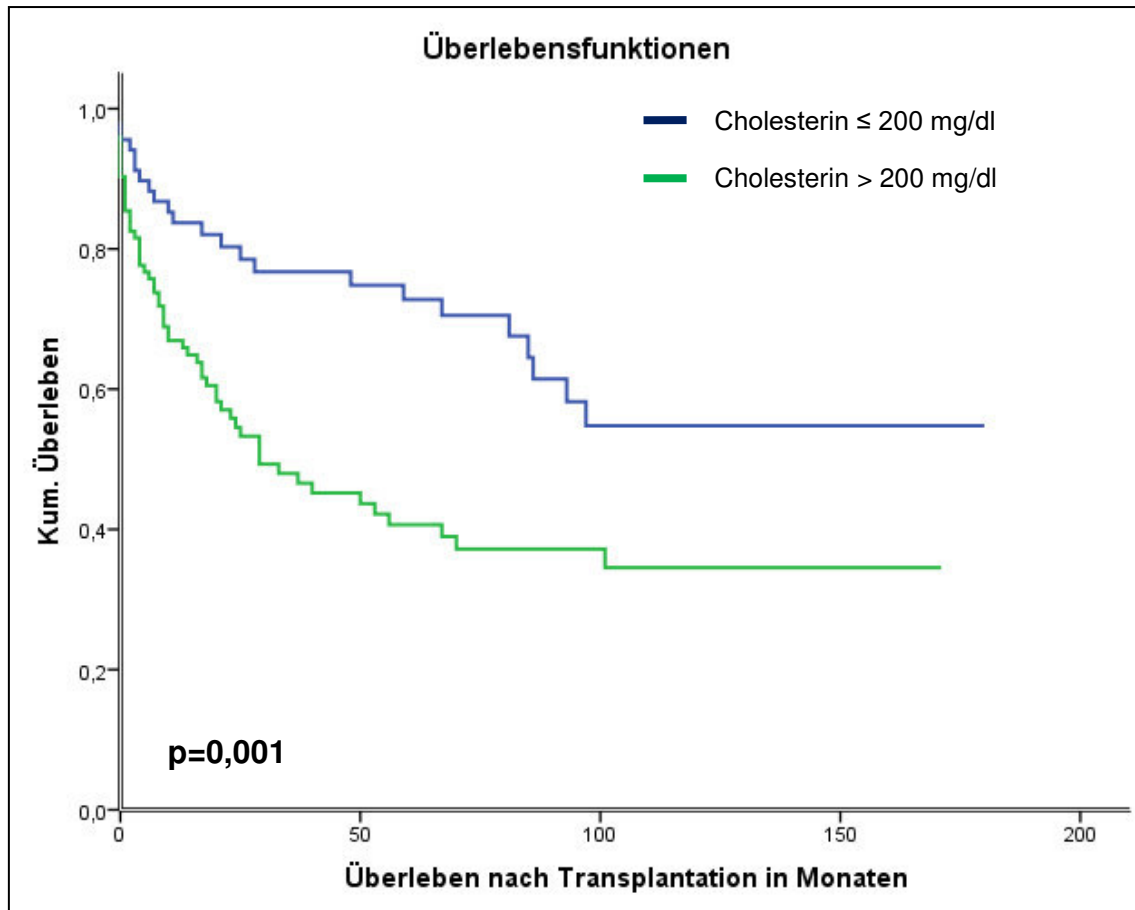
Tabelle 20: Überlebenstabelle bei COPD und KHK im Vergleich der Transplantationsart

Das Überleben für KHK-Patienten mit COPD bei SLTX war im gesamten beobachteten Zeitraum besser als für Patienten mit KHK bei DLTX. Das bisher längste beobachtete Überleben eines SLTX-Patienten betrug 98 Monate, das eines DLTX-Patienten 87 Monate. Bereits fünf Jahren nach Lungentransplantation war die Überlebenswahrscheinlichkeit für SLTX-Patienten mit 57,0% deutlich höher als für DLTX-Patienten mit 19,0%. Über den gesamten beobachteten Zeitraum, besteht mit einem p-Wert von 0,075 jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen im log-Rank Test.

3.10 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

3.10.1 Cholesterin

Es konnten bei insgesamt 171 der 328 Patienten mit Koronarangiographie vor LuTX die Cholesterinwerte vor Lungentransplantation erhoben werden.



| | | | | |
|---------------------|-------|-------|-------|---|
| ≤ 200 mg/dl (n=68) | 38 | 15 | 4 | 0 |
| > 200 mg/dl (n=103) | 29 | 14 | 4 | 0 |
| p-Wert | 0,001 | 0,211 | 0,714 | 0 |

Abbildung 15: Überlebensfunktion im Vergleich der Cholesterinwerte vor Transplantation, patients at risk und p-Werte

Die Gruppe mit einem Gesamtcholesterinspiegel ≤ 200 mg/dl zeigt ein signifikant besseres Überleben im Vergleich zur Gruppe mit einem Cholesterinspiegel von mehr als 200 mg/dl. Mit einem p-Wert von 0,001 ergibt sich ein signifikanter Überlebensunterschied.

Ergebnisse

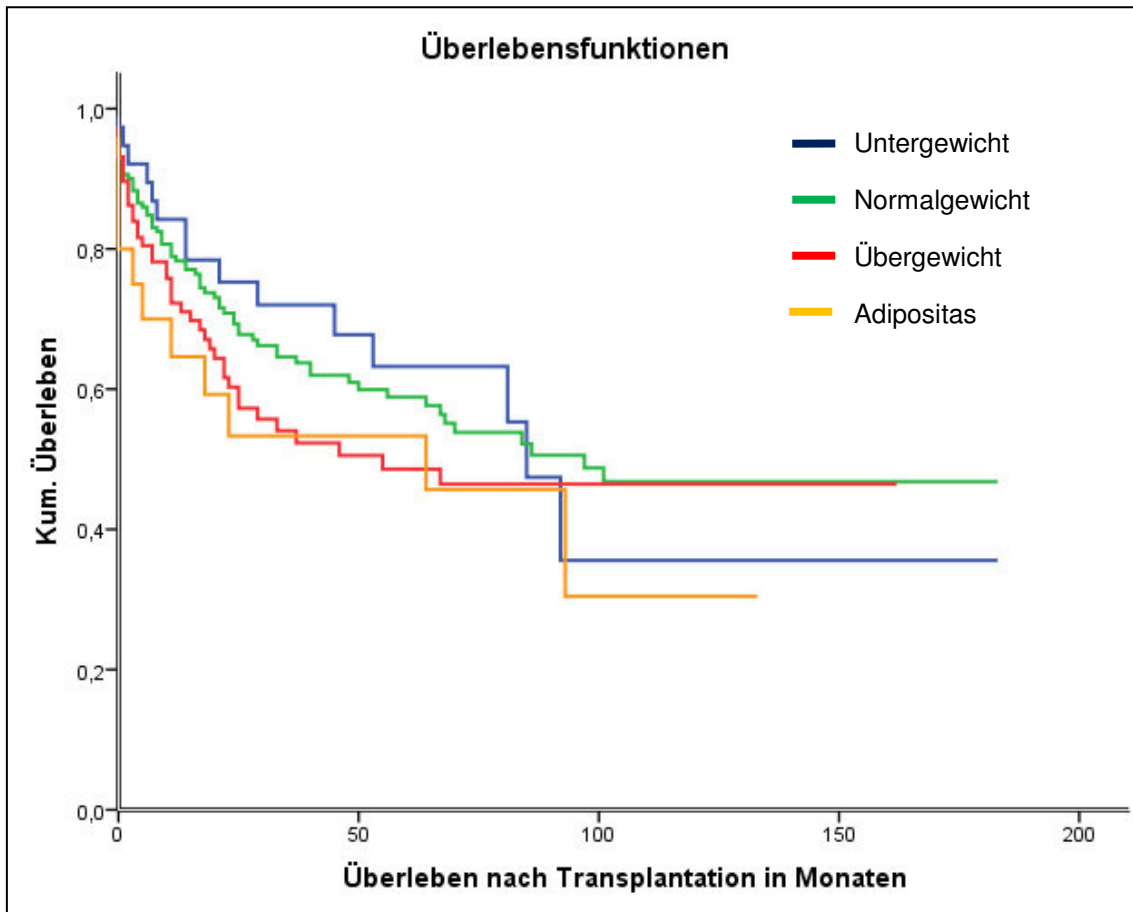
| | ≤ 200 mg/dl (n=68) | > 200 mg/dl (n=103) |
|-----------------------|---------------------------|-------------------------------|
| | Überlebensrate | Überlebensrate |
| 1 Monat | 95,6 | 85,4 |
| 3 Monate | 91,2 | 81,6 |
| 6 Monate | 88,2 | 75,7 |
| 12 Monate | 83,7 | 66,9 |
| 36 Monate (3 Jahre) | 76,7 | 48,0 |
| 60 Monate (5 Jahre) | 72,8 | 40,7 |
| 84 Monate (7 Jahre) | 67,6 | 37,2 |
| 120 Monate (10 Jahre) | 54,8 | 34,5 |
| gestorben | 23 | 58 |

Tabelle 21: Überlebenstabelle im Vergleich der Cholesterinwerte vor Transplantation

Die Patienten mit einem Cholesterinspiegel von kleiner als 200 mg/dl vor Lungentransplantation zeigen zu allen betrachteten Zeitpunkten das bessere Überleben als die Patienten mit einem Cholesterinspiegel von mehr als 200 mg/dl. Die bisher längsten Überlebensraten liegen bei 180 Monaten bei Cholesterinspiegel ≤ 200 mg/dl und 171 Monaten bei Cholesterinspiegel > 200 mg/dl.

3.10.2 Body Mass Index

Es konnten von insgesamt 316 der 328 Patienten mit Linksherzkatheter vor Lungentransplantation die Größe und das Gewicht recherchiert werden. Davon hatten 38 Patienten Untergewicht, 171 Patienten Normalgewicht, 87 Patienten Übergewicht und 20 Patienten Adipositas.



| | | | | |
|-----------------------|----|----|---|---|
| Untergewicht (n=38) | 15 | 3 | 1 | 0 |
| Normalgewicht (n=171) | 58 | 25 | 7 | 0 |
| Übergewicht (n=87) | 27 | 9 | 3 | 0 |
| Adipositas (n=20) | 9 | 1 | 0 | 0 |

Abbildung 16: Überlebensfunktion im Vergleich des BMI vor Transplantation, patients at risk

Es zeigt sich hinsichtlich des Risikofaktors BMI bei keiner der verschiedenen Gewichtsklassifizierungen ein signifikanter Überlebensunterschied im Vergleich mit den anderen Gruppen und somit kein signifikanter Einfluss des BMI auf das Überleben nach Lungentransplantation.

Ergebnisse

| BMI | Untergewicht | Normalgewicht | Übergewicht | Adipositas |
|---------------|--------------|---------------|-------------|------------|
| Untergewicht | / | 0,757 | 0,314 | 0,297 |
| Normalgewicht | 0,757 | / | 0,276 | 0,229 |
| Übergewicht | 0,314 | 0,276 | / | 0,595 |
| Adipositas | 0,297 | 0,229 | 0,595 | / |

Tabelle 22: Paarweiser Vergleich der p-Werte beim BMI vor Transplantation

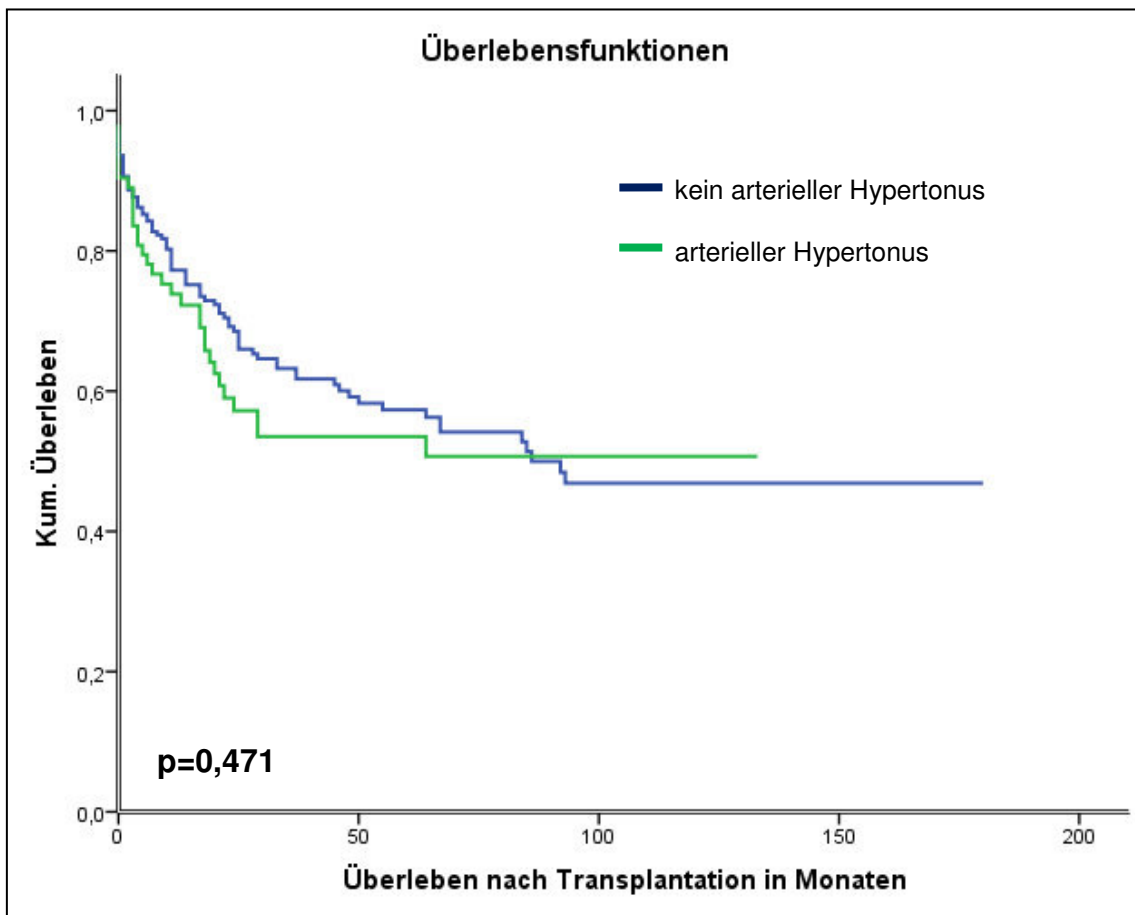
| | Untergewicht | Normalgewicht | Übergewicht | Adipositas |
|-----------------------|--------------|---------------|-------------|------------|
| Patientenzahl | 38 | 171 | 87 | 20 |
| | ÜR | ÜR | ÜR | ÜR |
| 1 Monat | 94,7 | 90,6 | 89,7 | 80,0 |
| 3 Monate | 92,1 | 88,3 | 83,9 | 75,0 |
| 6 Monate | 89,5 | 84,8 | 80,5 | 70,0 |
| 12 Monate | 84,2 | 78,3 | 72,3 | 64,6 |
| 36 Monate (3 Jahre) | 72,0 | 64,6 | 54,1 | 53,3 |
| 60 Monate (5 Jahre) | 63,2 | 58,8 | 48,6 | 53,3 |
| 84 Monate (7 Jahre) | 55,3 | 52,2 | 46,5 | 45,7 |
| 120 Monate (10 Jahre) | 35,6 | 46,8 | 46,5 | 30,5 |
| Gestorben (n) | 15 | 70 | 41 | 11 |

Tabelle 23: Überlebenstabellen im Vergleich des BMI vor Transplantation (ÜR=Überlebensrate)

Die Patienten mit Untergewicht vor Lungentransplantation, die nicht an Mukoviszidose erkrankt waren, zeigen zu allen betrachteten Zeitpunkten außer dem Zehnjahresüberleben die besten Überlebenswahrscheinlichkeiten. Bei dem Zehnjahresüberleben haben mit einem Wert von 46,8 % die Normalgewichtigen die beste Überlebenswahrscheinlichkeit von allen vier Gruppen. Die Patienten mit Übergewicht oder Adipositas vor Lungentransplantation zeigen zu allen Zeitpunkten eine schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit als die Gruppe mit Normalgewicht. Das bisher längste beobachtete Überleben beträgt in der unter- und normalgewichtigen Gruppe jeweils 183 Monate, in der übergewichtigen Gruppe 162 Monate und bei den adipösen Patienten 133 Monate.

3.10.3 Arterieller Hypertonus

Bei 276 der 324 Patienten mit Koronarangiographie vor LuTX konnte erfasst werden, ob vor Transplantation ein Hypertonus bestand. 203 Patienten hatten keinen arteriellen Hypertonus und bei 73 Patienten bestand ein arterieller Hypertonus vor Lungentransplantation.



| | | | | |
|----------------------|-------|-------|-------|---|
| Ø Hypertonus (n=203) | 75 | 24 | 3 | 0 |
| Hypertonus (n=73) | 24 | 2 | 0 | 0 |
| p-Wert | 0,884 | 0,066 | 0,568 | / |

Abbildung 17: Überlebensfunktion im Vergleich arterieller Hypertonus vor TX, patients at risk und p-Werte

Mit einem p-Wert von 0,471 besteht kein signifikanter Unterschied im Überleben.

Ergebnisse

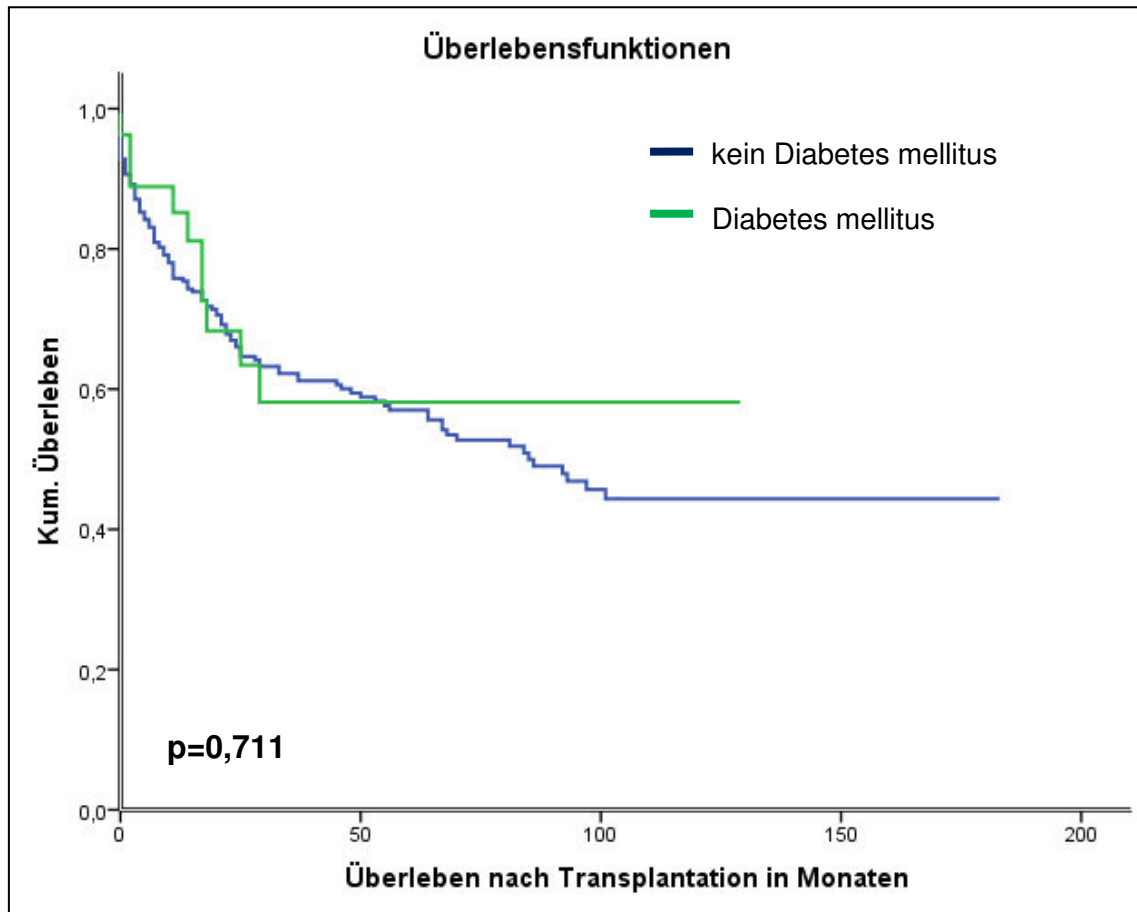
| | Nein (n=203) | Ja (n=73) |
|-----------------------|---------------------|------------------|
| | Überlebensrate | Überlebensrate |
| 1 Monat | 90,6 | 90,4 |
| 3 Monate | 87,7 | 83,6 |
| 6 Monate | 84,2 | 78,1 |
| 12 Monate | 77,3 | 73,8 |
| 36 Monate (3 Jahre) | 63,2 | 53,5 |
| 60 Monate (5 Jahre) | 57,3 | 53,5 |
| 84 Monate (7 Jahre) | 52,8 | 50,7 |
| 120 Monate (10 Jahre) | 46,9 | 50,7 |
| gestorben | 84 | 32 |

Tabelle 24: Überlebenstabelle im Vergleich arterieller Hypertonus vor Transplantation

Das Überleben der Patienten ohne arteriellen Hypertonus ist zu fast allen Zeitpunkten besser als bei den Patienten mit Hypertonus. Das bisher längste beobachtete Überleben bei Hypertonuspatienten beträgt 133 Monate und bei den Patienten ohne Hypertonus 180 Monate.

3.10.4 Diabetes Mellitus

Es konnte bei insgesamt 305 der 324 Patienten mit Linksherzkatheter erfasst werden, ob sie vor Lungentransplantation an einem Diabetes mellitus erkrankt waren. 27 Patienten waren an einem Diabetes mellitus erkrankt und 278 Patienten hatten keinen Diabetes mellitus.



| | | | | |
|--------------------|-------|-------|-------|---|
| Ø Diabetes (n=278) | 99 | 34 | 9 | 0 |
| Diabetes (n=27) | 8 | 1 | 0 | 0 |
| p-Wert | 0,674 | 0,338 | 1,000 | / |

Abbildung 18: Überlebensfunktion im Vergleich Diabetes mellitus vor Transplantation, patients at risk und p-Werte

Mit einem $p=0,711$ zeigt sich kein signifikanter Überlebensunterschied zwischen den Patienten mit und den Patienten ohne einen Diabetes mellitus vor Lungentransplantation. Insgesamt hatten allerdings nur 27 Patienten einen Diabetes mellitus.

Ergebnisse

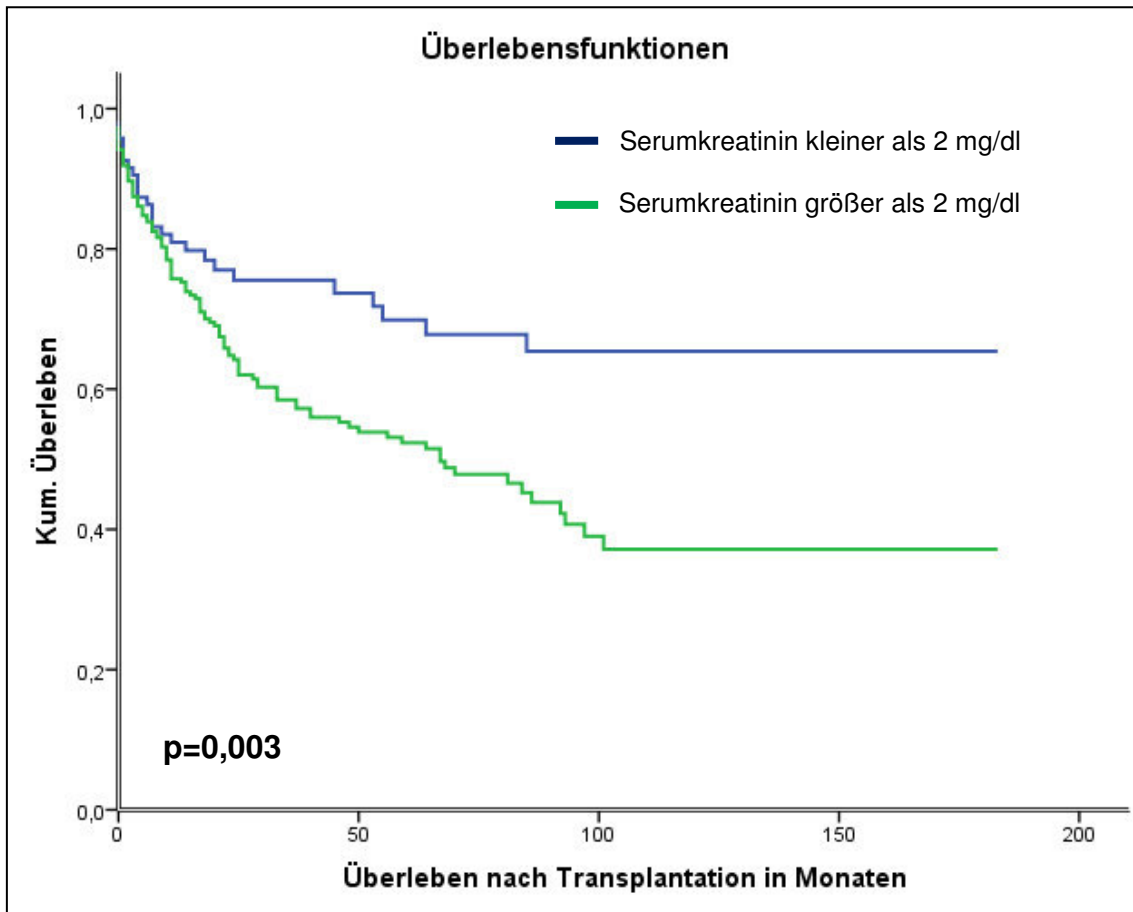
| | Nein (n=278) | Ja (n=27) |
|-----------------------|---------------------|------------------|
| | Überlebensrate | Überlebensrate |
| 1 Monat | 90,6 | 96,3 |
| 3 Monate | 87,1 | 88,9 |
| 6 Monate | 83,1 | 88,9 |
| 12 Monate | 75,8 | 85,2 |
| 36 Monate (3 Jahre) | 62,2 | 58,2 |
| 60 Monate (5 Jahre) | 57,0 | 58,2 |
| 84 Monate (7 Jahre) | 50,9 | 58,2 |
| 120 Monate (10 Jahre) | 44,3 | 58,2 |
| Gestorben (n) | 121 | 10 |

Tabelle 25: Überlebenstabelle Diabetes mellitus vor Transplantation

Patienten mit einem Diabetes mellitus vor Lungentransplantation zeigen zu fast allen betrachteten Zeitpunkten ein besseres Überleben als Patienten ohne Diabetes mellitus. Das bisher längste beobachtete Überleben beträgt jedoch für Diabetespatienten nur 129 Monate im Vergleich mit Patienten ohne Diabetes mit 183 Monaten.

3.11 Serumkreatinin

Es konnten bei 318 Patienten der 328 Patienten mit Linksherzkatheter die Serumkreatininwerte nach Lungentransplantation erfasst werden. Davon hatten 95 Patienten dauerhaft einen Serumkreatininwert von ≤ 2 mg/dl, 223 Patienten hatten zumindest einmalig einen Serumkreatininwert > 2 mg/dl.



| | | | | |
|-------------------|-------|-------|-------|---|
| < 2 mg/dl (n=95) | 39 | 19 | 8 | 0 |
| > 2 mg/dl (n=223) | 75 | 21 | 3 | 0 |
| p-Wert | 0,250 | 0,015 | 0,004 | 0 |

Abbildung 19: Überlebensfunktion im Vergleich der Serumkreatininwerte, patients at risk und p-Werte

Bei der Betrachtung des Überlebens im Hinblick auf den Serumkreatininspiegel nach Lungentransplantation ergibt sich ein signifikant besseres Überleben in der Gruppe mit einem Serumkreatininwert von kleiner als 2 mg/dl im Vergleich zur Gruppe mit einem Serumkreatininwert größer als 2 mg/dl ($p=0,003$).

Ergebnisse

| | ≤ 2 mg/dl (n=95) | > 2 mg/dl (n=223) |
|-----------------------|------------------|-------------------|
| | Überlebensrate | Überlebensrate |
| 1 Monat | 92,6 | 91,9 |
| 3 Monate | 90,5 | 87,4 |
| 6 Monate | 86,3 | 83,9 |
| 12 Monate | 81,0 | 75,7 |
| 36 Monate (3 Jahre) | 75,5 | 58,5 |
| 60 Monate (5 Jahre) | 69,9 | 52,4 |
| 84 Monate (7 Jahre) | 67,8 | 45,2 |
| 120 Monate (10 Jahre) | 65,4 | 37,2 |
| Gestorben (n) | 27 | 108 |

Tabelle 26: Überlebenstabelle im Vergleich der Serumkreatininwerte

Es zeigt sich zu allen betrachteten Überlebenszeitpunkten ein besseres Überleben für die Patientengruppe mit einem Serumkreatininspiegel nach Lungentransplantation von kleiner als 2 mg/dl, mit einem Überlebensunterschied von fast 30 % nach zehn Jahren. Das bisher längste beobachtete Überleben nach Lungentransplantation beträgt in beiden Gruppen 183 Monate.

Bei 57 Patienten war der Serumkreatininspiegel vor Lungentransplantation größer als 1,2 mg/dl. Von dieser Gruppe hatten nach Lungentransplantation 8 Patienten ein Serumkreatinin von kleiner als 2 mg/dl und 49 hatten ein Serumkreatinin von größer als 2 mg/dl. Bei den restlichen 356 Patienten war das Serumkreatinin vor Transplantation kleiner als 1,2 mg/dl.

3.12 Cox-Regressionsanalyse

| Tod | | | |
|--------------------------------|--------------|------------------------|--------|
| Variable | Hazard Ratio | 95% Konfidenzintervall | p-Wert |
| Transplantationsart | | | |
| SLTX (n=117) | 1 | | |
| DLTX (n=128) | 1,04 | 0,650-1,662 | 0,871 |
| Koronare Herzerkrankung | | | |
| nein (n=178) | 1 | | |
| ja (n=67) | 1,599 | 1,038-2,464 | 0,033* |
| Geschlecht | | | |
| weiblich (n=114) | 1 | | |
| männlich (n=131) | 1,323 | 0,884-1,981 | 0,173 |
| Diagnose | | | |
| ILD (n=142) | 1 | | |
| COPD (n=103) | 1,117 | 0,734-1,699 | 0,606 |
| Altersgruppen | | | |
| bis 60 Jahre (n=189) | 1 | | |
| ab 61 Jahren (n=56) | 1,412 | 0,858-2,323 | 0,174 |
| mPAP | | | |
| < 25 mmHg (n=122) | 1 | | |
| ≥ 25 mmHg (n=123) | 1,077 | 0,715-1,623 | 0,722 |
| arterieller Hypertonus | | | |
| nein (n=177) | 1 | | |
| ja (n=68) | 1,139 | 0,735-1,767 | 0,560 |
| BMI | | | |
| < 25 kg/m ² (n=153) | 1 | | |
| ≥ 25 kg/m ² (n=92) | 1,124 | 0,749-1,688 | 0,572 |

Tabelle 27: Cox-Regressionsanalyse

In der Cox-Regressionsanalyse zeigt sich für die Gruppe mit KHK ein fast 1,6 fach höheres Risiko zu versterben und mit einem p-Wert von 0,033 haben sie damit ein signifikant schlechteres Überleben als Patienten ohne KHK. Die anderen Variablen haben alle keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben nach Lungentransplantation.

4. Diskussion

Seit dem Start des Lungentransplantationsprogramms in München im Jahr 1991 stieg die Zahl der transplantierten Lungen jährlich an und hat mit 73 transplantierten Lungen im Jahr 2012 den momentanen Höchststand erreicht. München ist somit nach Hannover das zweitgrößte Lungentransplantationszentrum in Deutschland und zählt zu den größten in Europa und weltweit. (7, 10)

Das Gesamtüberleben der in München transplantierten Patienten ist im Vergleich zu den berichteten Überlebensraten der International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) sehr gut. Für die zwischen Januar 1994 und Juni 2011 transplantierten Patienten werden von der ISHLT folgende Überlebensraten angegeben: Dreimonatsüberleben 88% (München: 88%), Einjahresüberleben 79% (77,6%), Dreijahresüberleben 64% (63,1%), Fünfjahresüberleben 53 % (56,4%) und das Zehnjahresüberleben von 31% (46,5%). (7)

Unsere Überlebensraten liegen also beim Kurzzeitüberleben immer in der Nähe der international erhobenen Zahlen und ab dem Fünfjahresüberleben liegen die Überlebensraten über denen des ISHLT, beim Zehnjahresüberleben ist das Überleben der Münchner Patienten um mehr als 15% besser als der internationale Durchschnitt.

Die häufigste Todesursache in beiden Gruppen ist die Infektion, gefolgt von BOS/ Transplantatversagen. Danach kommen die Blutung, Tumorerkrankungen nach Transplantation und kardiale Todesursachen. Intraoperativ ist in jeder Gruppe jeweils ein Patient verstorben.

Bei Sherman et al. (18) sind in der Gruppe mit KHK die beiden häufigsten Todesursachen das Bronchiolitis obliterans Syndrom und die Infektion. In Ihrem KHK-Kollektiv traten als Todesursachen keine kardialen Ursachen auf, es wurden allerdings auch nur 13 Patienten mit SLTX und PCI beobachtet, die restlichen Patienten mit KHK haben dort eine Bypassoperation erhalten. Außerdem wurde nur ein Zeitraum von fünf Jahren nach Lungentransplantation beobachtet.

Choong und Kollegen (19) haben 33 Patienten mit insignifikanter KHK (Stenosen in den Koronargefäßen kleiner als 50%) über einen Zeitraum von fünf Jahren beobachtet. Auch bei dieser Patientengruppe trat innerhalb dieser fünf Jahre keine kardiale Todesursache auf und die zwei häufigsten Todesursachen waren wieder das BOS und die Infektion.

Seoane et al. (20) berichten bei einem von 14 Patienten mit insignifikanter KHK (Hauptstammstenose < 50% und Stenosen < 70% in den Koronargefäßen) über ein akutes Koronarsyndrom als Todesursache im ersten Jahr nach Transplantation. Die beiden häufigsten Todesursachen waren aber das akute Transplantatversagen und die Infektion im ersten Jahr. Im weiteren Verlauf waren dann das Bronchiolitis obliterans Syndrom und wieder die Infektionen die häufigsten Todesursachen. Bei der Gruppe mit sechs PCI- und einem Bypasspatienten trat ebenfalls im ersten Jahr nach Transplantation ein kardiales Ereignis auf, das zum Tode des Patienten führte, alle anderen haben das erste Posttransplantationsjahr überlebt. In der Langzeitbetrachtung war das Bronchiolitis obliterans Syndrom die einzige Todesursache dieser Patientengruppe. Es zeigt sich ähnlich wie in unserem Kollektiv, dass die kardialen Todesursachen vor allem im ersten Jahr nach Transplantation auftreten und im weiteren Verlauf als Todesursachen an Bedeutung verlieren.

Unseres Wissens ist in der Literatur bisher nicht beschrieben, dass bei Patienten mit einer KHK vermehrt Blutungen als eine der wichtigsten Todesursachen nach einer Lungentransplantation auftreten. In unserem Kollektiv starben 11,1 % der mittels PCI behandelten KHK Patienten an einem Blutungsereignis nach Lungentransplantation. Daher sind hier weitere Beobachtungen nötig, ob es sich hierbei um eine Einzelbeobachtung in einem einzelnen Transplantationszentrum handelt, oder ob sich bestätigt, dass bei Patienten mit einer KHK, vermehrt Blutungen als Todesursache nach einer Lungentransplantation auftreten. Ob ein ursächlicher Zusammenhang mit der ASS-Comedikation besteht, können wir in dieser Arbeit nicht beantworten. Wobei abschließend aber zu beachten ist, dass der Unterschied zwischen beiden Gruppen nicht signifikant ist und auch in der Gruppe der Lungentransplantierten ohne KHK starben in unserem Kollektiv 8,3% der Patienten an einer Blutung nach Transplantation.

Das Gesamtüberleben der Patienten mit KHK war im Vergleich zu den Patienten ohne KHK signifikant schlechter. Es zeigt sich allerdings, dass die Patienten mit KHK vor allem in den ersten Monaten nach Lungentransplantation versterben. Nach 12 Monaten beträgt der Unterschied zwischen den beiden Gruppen über zwölf Prozent. Im weiteren Verlauf nähern sich beide Gruppen in ihren Überlebenswahrscheinlichkeiten immer weiter an und nach zehn Jahren beträgt der Unterschied nur noch 2,9 %. Das bisher längste beobachtete Überleben nach Transplantation ist mit 183 Monaten in beiden Gruppen identisch.

Unterteilt man das Patientenkollektiv mit KHK weiter in eine Gruppe mit signifikanten Koronarstenosen ($> 75\%$) und perkutaner Koronarintervention (PCI) und eine Gruppe mit nicht-signifikanter Koronarstenose ($< 75\%$) und medikamentöser Therapie, so zeigt sich, dass beide Untergruppen im Vergleich zu Patienten ohne KHK einen ähnlichen, deutlich schlechteren Überlebensverlauf aufweisen. Dabei erreicht die Patientengruppe mit KHK und PCI bei einer geringen Fallzahl von nur 20 keine statistische Signifikanz gegenüber Patienten ohne KHK, während sich für KHK-Patienten ohne PCI eine Signifikanz errechnet (bei deutlich höherer Fallzahl von $n=54$). Diese Befunde lassen sich so interpretieren, dass das potentiell erhöhte Risiko einer signifikanten Koronarstenose, nicht aber das generell erhöhte Risiko bei Vorliegen einer KHK durch eine perkutane Koronarintervention behandelt werden kann. Es ist dabei auffällig, dass das Kurzzeitüberleben (bis zu 3 Jahren) in beiden Gruppen mit KHK deutlich schlechter ist, als bei den Patienten ohne KHK. Das Langzeitüberleben nach zehn Jahren zeigt jedoch nur einen geringen Überlebensvorteil für Patienten ohne eine KHK.

In der Studie von Sherman und Kollegen (18) zeigten die 27 Patienten mit KHK mit signifikanter Koronarstenose (Hauptstammstenose $> 50\%$ und Stenosen $> 70\%$ in den Koronargefäßen), die invasiv behandelt werden mussten, keinen signifikanten Überlebensunterschied im Vergleich zum Vergleichskollektiv ohne KHK. Der Beobachtungszeitraum betrug allerdings fünf Jahre und es waren sowohl Patienten mit PCI, als auch mit Bypassoperation in dieser Gruppe. Außerdem erfolgte eine strikte Trennung der Transplantationsarten: PCI-Patienten wurden immer einzellungentransplantiert ($n=13$) und Bypasspatienten

wurden immer doppellungentransplantiert (n=14). Damit ist das Kollektiv nicht komplett vergleichbar, denn die Überlebensraten bei SLTX und DLTX sind in unserem Kollektiv auch unabhängig von der KHK unterschiedlich.

In unserer Patientenpopulation wurden bei KHK-Patienten sowohl DLTX als auch SLTX vorgenommen. Es zeigt sich kein signifikanter Überlebensunterschied zwischen den Patienten ohne KHK und den Patienten, die mit PCI behandelt wurden. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit der Beobachtung von Sherman et al. (18), wobei zu beachten ist, dass bei uns PCI Patienten sowohl eine SLTX, als auch eine DLTX erhalten haben und dass bei unseren Patienten auch nach einem Beobachtungszeitraum von über 10 Jahren kein signifikanter Überlebensunterschied zu den Patienten ohne KHK besteht.

Beim Gesamtüberleben von 33 Patienten mit Koronarstenosen von weniger als 50% zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Überleben im Vergleich zu den Patienten ohne KHK berichten Choong et al. (19) Das Ein-, Drei- und Fünfjahresüberleben wird mit 94%, 64% und 64% angegeben. Diese Überlebenswerte liegen damit über den von uns erhobenen Werten, es ist aber zu beachten, dass hier nur Patienten mit Koronarstenosen von weniger als 50% in die Betrachtung eingeschlossen worden sind, sich in unserem Kollektiv jedoch alle Patienten mit einer Koronarstenose zwischen 40% und 75% befinden. In unserer Studie zeigt sich ein noch signifikanter Überlebensunterschied der Patienten ohne PCI im Zeitraum von zehn Jahren nach Transplantation im Vergleich zu den Patienten ohne KHK.

Castleberry et al. (21) berichten bei einem Kollektiv von 38 Patienten, deren Koronarstenosen vor Lungentransplantation mit PCI behandelt wurden, von einem nicht signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben und zeigen wie unsere Patienten, die mit PCI behandelt wurden, eine gute Überlebenswahrscheinlichkeit nach Koronarintervention und LuTX. In dieser Studie wurden außerdem 49 Patienten gleichzeitig mit der LuTX Bypässe implantiert. Hier zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Überlebensunterschied, die Patienten hatten aber nach der Doppeloperation einen deutlich längeren Aufenthalt auf Intensivstation und mussten zusätzlich länger beatmet werden.

In der Arbeit von Seoane und Kollegen (20) werden ebenfalls wie in unserem Kollektiv über eine Gruppe von sieben Patienten mit einer invasiv behandlungsbedürftigen Koronarstenose (6x PCI, 1x Bypass) und einer weiteren Gruppe von 14 Patienten mit insignifikanten Koronarstenosen, die nicht invasiv behandlungsbedürftig waren (Stenosen in der LAD <50% und <70% in allen anderen Koronararterien), unterschieden. Die invasiv behandelte Gruppe zeigte ein signifikant besseres Überleben als die nicht invasiv behandelte Gruppe. Das Ein-, Drei- und Fünfjahresüberleben war in der PCI / Bypass-Gruppe 85%, 85% und 69%, in der Gruppe mit insignifikanten Koronarstenosen 64%, 40% und 32% und in der Vergleichsgruppe ohne KHK 85%, 75% und 40%.

Die Ergebnisse decken sich mit unseren Ergebnissen, wobei unsere Kontrollgruppe ohne KHK ein besseres Überleben zeigt als die Kontrollgruppe in der Arbeit von Seoane. Die Ergebnisse in der Interventionsgruppe der Studie sind etwas besser als unsere eigenen, aber sie weisen in die gleiche Richtung. Bei der nicht signifikanten KHK zeigen sich ähnliche Überlebenswahrscheinlichkeiten wie in unserer Gruppe, wir haben aber auch 54 Patienten über einen maximalen Zeitraum von 15 Jahren betrachtet, in der Studie waren es nur 14 Patienten.

Bunge und Kollegen (22) berichten über insgesamt 49 Patienten mit signifikanter KHK (> 50%ige Stenose). Davon wurden 15 Patienten mittels PCI und 6 Patienten durch Bypassoperation behandelt. Bei den restlichen 28 Patienten wurde die KHK nicht behandelt. Die PCI Gruppe zeigte nach einem Monat eine Überlebensrate von 100%, nach 6 Monaten von 93% und 85% nach einem Jahr. In der Gruppe ohne Behandlung der KHK lagen die Überlebensraten bei 86%, 64% und 54%. Es zeigt sich in diesem Kollektiv ähnlich wie in unserem, dass Patienten deren KHK mittels PCI behandelt wurde ein besseres Überleben nach LuTX aufweisen als Patienten ohne PCI.

Im Vergleich zu unserem Kollektiv sind die Überlebensraten der PCI Patienten zu allen Zeitpunkten besser als unsere Werte. Bei den Patienten ohne PCI sind unsere Überlebensraten aber zu allen Zeitpunkten besser. Es ist allerdings auch zu beachten, dass sich die Stenosen der Patienten etwas unterscheiden. Bei unseren konservativ behandelten KHK Patienten lagen die Stenosen zwischen 40 % und 75 %. Bei Bunge hatten alle Patienten eine Stenose > 50%.

Es zeigen sich sowohl in unserer Arbeit, als auch in der Literatur Hinweise darauf, dass Patienten, deren KHK vor LuTX mittels PCI behandelt wurde ein besseres Langzeitüberleben zeigen, als Patienten, deren KHK noch nicht interventionspflichtig war. Im Vergleich mit den Patienten ohne KHK zeigt sich jedoch ein schlechteres Langzeitüberleben für die Patienten mit KHK.

Warum die Patienten mit KHK ohne PCI ein signifikant schlechteres Überleben zeigen als die Patienten ohne KHK können wir im Rahmen dieser Arbeit nicht abschließend beurteilen. Wir können nur ebenso wie Seane et al. (20) Vermutungen anstellen, dass eine der Ursachen für das frühere Versterben der Patienten ohne PCI im Zusammenspiel mit der Immunsuppression nach Transplantation und den kardiovaskulären Risikofaktoren liegen könnte. Außerdem ist die KHK eine multifaktorielle Erkrankung und meist ein Zeichen für eine generalisierte Arteriosklerose. Es ist eigentlich zu erwarten, dass bei den Patienten mit einer KHK das Überleben nach LuTx nicht signifikant unterschiedlich sein sollte, da die PCI eigentlich nur eine symptomatische Therapie der Grunderkrankung darstellt und bei Patienten mit interventionspflichtiger Stenose die Grunderkrankung KHK schon weiter fortgeschritten ist. Die anschließende medikamentöse Behandlung war in beiden Gruppen gleich. Man kann nur annehmen, dass bei Patienten mit einer signifikanten KHK, die einer PCI unterzogen wurden, eventuell eine höhere Sensibilisierung für die Grunderkrankung und eine ausführlichere und engmaschigere Nachbetreuung stattfindet, wodurch die kardiovaskulären Risikofaktoren besser eingestellt werden. Es muss sich im Verlauf zeigen, ob sich in weiteren Untersuchungen der geringe Überlebensvorteil bei Patienten mit PCI ebenfalls bestätigt und wie gegebenenfalls die Behandlung der Patienten ohne PCI verbessert werden kann.

Bei Patienten mit Diagnose ILD zeigen die Patienten ohne eine KHK ein signifikant besseres Überleben als die Patienten mit einer KHK. Im Kurzzeit-, wie auch im Langzeitüberleben ist die Überlebenswahrscheinlichkeit mit KHK schlechter. Im Zehnjahresüberleben ist das Überleben mit KHK um mehr als 10% schlechter.

Betrachtet man die Patienten, die wegen einer COPD transplantiert wurden, zeigt sich ein anderes Ergebnis. Der Unterschied des Gesamtüberlebens nach LuTX

war hier zwischen den Patienten mit KHK und den Patienten ohne KHK nicht signifikant. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten sind für Patienten mit KHK zu allen Zeitpunkten geringer als für herzgesunde Patienten, die Unterschiede sind aber viel kleiner als bei den Patienten mit einer ILD.

Vergleicht man das Zehnjahresüberleben der herzgesunden Patienten mit der Transplantationsdiagnose COPD mit ILD Patienten, zeigt sich ein um mehr als 20% schlechteres Überleben der COPD-Patienten (33,6% im Vergleich zu 54,1%).

Außerdem gilt noch zu beachten, dass von keiner der beiden COPD-Gruppen bisher ein Überleben von zehn Jahren nach Lungentransplantation erreicht wurde. Damit zeigen die COPD-Patienten mit KHK insgesamt ein schlechteres Überleben als Patienten mit ILD und KHK.

Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass es sich bei einer COPD um eine multifaktorielle Systemerkrankung handelt und im Vergleich mit einer ILD auch nach einer LuTX das Überleben deutlich kürzer ist, da auch die KHK eine Systemerkrankung darstellt und sich die Auswirkungen von COPD und KHK eventuell summieren.

Betrachtet man bei den Patienten mit ILD und KHK die Transplantationsart, zeigt sich kein signifikanter Überlebensunterschied zwischen DLTX und SLTX. Im ersten Jahr nach Transplantation war das Überleben für Einzellungentransplantierte zu allen betrachteten Zeitpunkten besser als bei Doppellungentransplantierten, aber ab drei Jahren nach Transplantation zeigt die DLTX einen Überlebensvorteil von fast 10%. Beachtet werden muss noch, dass das längste Überleben mit SLTX bisher 79 Monate beträgt.

Bei den Patienten mit COPD und KHK zeigt sich bezüglich der Transplantationsart im Gesamtüberleben kein signifikanter Unterschied, aber bei Betrachtung der Überlebenswahrscheinlichkeiten zeigt sich zu allen beobachteten Zeitpunkten für Einzellungentransplantierte ein besseres Überleben als für Doppellungentransplantierte. Beim Fünfjahres- und

Siebenjahresüberleben zeigen die Einzellungentransplantierten ein um 30 % besseres Überleben.

Aufgrund unserer Ergebnisse könnte man wegen des Langzeitverlaufes nach LuTX diskutieren, ob man bei Patienten mit KHK, die wegen ILD transplantiert werden, die DLTX einer SLTX vorziehen sollte. Bei Patienten mit KHK und COPD ist es aufgrund des deutlich besseren Langzeitüberlebens bei Einzellungentransplantierten in unserem Kollektiv zu überlegen, ob man bei dieser Patientengruppe eher eine SLTX der DLTX vorziehen sollte. Berücksichtigt man die geringe Fallzahl in den verschiedenen Untergruppen und den retrospektiven Ansatz der Studie, so sind diese Daten aber für so weitreichende Konsequenzen noch nicht ausreichend belastbar.

Ein weiterer interessanter Befund unserer Analyse betrifft das Gesamtcholesterin vor LuTX. Es zeigte sich für die Patienten mit einem Gesamtcholesterinwert ≤ 200 mg/dl ein signifikant besseres Überleben nach Lungentransplantation als für Patienten mit einem Gesamtcholesterinwert > 200 mg/dl.

Wenger et al. (23) untersuchten in einem Kollektiv von 144 Transplantationskandidaten das Gesamtcholesterin, Triglyceride und das HDL vor LuTX. Sie fanden keinen Zusammenhang zwischen dem Gesamtcholesterin und einer erhöhten Sterblichkeit nach Transplantation. Patienten mit einem erhöhten Gesamtcholesterin zeigten jedoch häufiger kardiovaskuläre Komplikationen nach Lungentransplantation (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Dialysepflichtigkeit). In Kombination mit dem HDL-Cholesterin (Gesamtcholesterin/HDL-Quotient) konnte allerdings eine erhöhte Sterblichkeit nach Transplantation festgestellt werden. Wenger et al. schließen daraus, dass erhöhte Blutlipidwerte vor Lungentransplantation das Risiko für Sterblichkeit und kardiovaskuläre Komplikationen nach Transplantation erhöhen.

Wir haben auch einen Zusammenhang zwischen erhöhten Gesamtcholesterinwerten vor Transplantation und erhöhter Sterblichkeit nach Transplantation gefunden. Da wir nicht auf präoperative HDL-Werte zurückgreifen konnten, war es nicht möglich, einen Gesamtcholesterin/HDL-

Quotienten zu bilden und direkt zu vergleichen, ob dieser auch bei uns mit erhöhter Sterblichkeit einhergeht. Dass erhöhte Blutfette vor Transplantation Einfluss auf das Outcome haben, haben aber sowohl wir als auch Wenger et al. herausgefunden.

Zu beachten ist außerdem noch, dass Wenger et al. nur Patienten eingeschlossen haben, die nicht mit Statinen behandelt wurden, in unserem Kollektiv zählten Statine allerdings zur Standardmedikation bei KHK.

Dass eine Therapie zur Cholesterinsenkung nach Transplantation das Überleben verbessert, haben Johnson et al (24) beschrieben. In wie weit eine präoperative Cholesterinsenkung Einfluss auf das Überleben hat, muss noch weiter untersucht werden. Eine Absenkung des Gesamtcholesterinwertes unter 200 mg/dl z.B. durch eine Therapie mit Statinen schon vor LuTX, könnte also das Überleben verbessern, da unsere Patienten mit Gesamtcholesterinspiegel < 200 mg/dl vor Transplantation (mit oder ohne Statin) ein signifikant besseres Überleben hatten als Patienten mit Werten > 200 mg/dl.

Wir untersuchten den Einfluss des Körpergewichtes auf den Transplantationserfolg und analysierten hierzu den Body-Mass-Index (BMI). Es besteht kein signifikanter Überlebensunterschied bezüglich des BMI vor LuTX. Das beste Zehnjahresüberleben weist die Gruppe der Normalgewichtigen auf. Das Überleben der Übergewichtigen und der Adipösen ist zu allen betrachteten Zeitpunkten am schlechtesten.

De la Torre et. al. (25) berichten in einer Studie mit insgesamt 256 Lungentransplantierten (mit 46 unter-, 88 normal-, 87 übergewichtigen und 38 adipösen Patienten) über ein ähnliches Ergebnis wie wir. Die postoperative Mortalität der Übergewichtigen und Adipösen war höher als die der Normalgewichtigen, es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied. Das Fünfjahresüberleben lag bei de la Torre bei den Untergewichtigen bei 73 %, den Normalgewichtigen bei 50 % und den Übergewichtigen und Adipösen bei 38 %. Unsere Fünfjahresüberlebensraten lagen bei den Untergewichtigen etwas schlechter (63,2 %), bei den

Normalgewichtigen (58,8 %) und Übergewichtigen (48,6 %), sowie den Adipösen (53,3 %) aber deutlich besser.

Bei Ruttens und Kollegen (26) zeigen übergewichtige oder adipöse Patienten sogar ein signifikant schlechteres Überleben nach LuTX als normal- oder untergewichtige Patienten. Es wurden insgesamt 546 Patienten betrachtet, 151 mit Untergewicht, 259 mit Normalgewicht, 100 Übergewichtige und 36 adipöse Patienten. Zwischen den Untergewichtigen und den Normalgewichtigen bestand kein Überlebensunterschied.

Ein BMI $> 27,5 \text{ kg/m}^2$ vor LuTX geht mit einer erhöhten Sterblichkeit nach Transplantation einher, berichten Gonzales-Castro und Kollegen (27). Bei den Patienten mit einem BMI $< 18,5 \text{ kg/m}^2$, oder einem BMI zwischen 25 und $27,5 \text{ kg/m}^2$ besteht kein Überlebensunterschied im Vergleich zu der Gruppe mit normalem Körpergewicht vor LuTX.

Es zeigt sich, dass Patienten mit Übergewicht oder Adipositas ein schlechteres Überleben nach LuTX haben, als Patienten mit normalem Gewicht. Deshalb gilt Übergewicht auch als eine relative Kontraindikation für eine Transplantation. Vor allem bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren vor einer Transplantation ist auf jeden Fall darauf zu achten, dass alleine aufgrund des Übergewichtes das Überleben nach Transplantation bereits eingeschränkt ist und dieser Risikofaktor eventuell noch durch Gewichtsreduktion positiv beeinflusst werden kann.

Für Patienten ohne arteriellen Hypertonus vor Lungentransplantation besteht zu allen Zeitpunkten außer dem Zehnjahresüberleben eine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit. Es besteht jedoch kein signifikanter Überlebensunterschied zwischen den beiden Gruppen. Es zeigt sich außerdem, dass das bisher längste Überleben eines Hypertonuspatienten von 133 Monate im Vergleich mit 180 Monaten bei nicht Hypertonikern deutlich geringer ist.

Patienten mit einem Diabetes mellitus vor Lungentransplantation zeigen zu allen Zeitpunkten ein besseres Überleben als Patienten ohne Diabetes mellitus, wobei

es insgesamt keinen signifikanten Überlebensunterschied zwischen beiden Gruppen gibt. Hier gilt allerdings noch zu beachten, dass das bisher längste Überleben eines Patienten mit Diabetes mellitus von 129 Monaten im Vergleich mit 183 Monaten bei Patienten ohne Diabetes deutlich geringer ausfällt.

Der Unterschied des Überlebens nach Lungentransplantation bezüglich des Serumkreatininwertes war für die Patienten mit einem Serumkreatinin Spiegel kleiner 2 mg/dl signifikant besser als bei Patienten mit Werten größer als 2 mg/dl.

Wenger et al. (23) berichten von einem signifikant erhöhten Kreatinin Spiegel bei Patienten mit einer kardiovaskulären Komplikation (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Dialysepflichtigkeit) nach Lungentransplantation. Einen signifikanten Einfluss des Kreatinins auf das Überleben nach Transplantation konnten sie allerdings nicht feststellen.

De la Morena und Kollegen (28) beobachteten in einem Kollektiv von 161 lungentransplantierten Patienten, dass bereits eine postoperative Erhöhung des Serumkreatinin Spiegels um 0,3 mg/dl mit einer signifikant erhöhten Mortalität nach LuTX einhergehen.

Die Erhöhung des Serumkreatininwertes nach Organtransplantationen hat sicher multifaktorielle Gründe, unter anderem wird die Nierenfunktion durch die erforderliche Immunsuppressive Therapie nach Transplantationen deutlich beeinflusst und wie berichtet, gibt es eventuell Einflüsse des Kreatinins auf kardiovaskuläre Komplikationen.

Es muss außerdem beachtet werden, dass von den 57 Patienten, die bereits vor der Transplantation ein Kreatinin über 1,2 mg/dl aufwiesen, insgesamt acht Patienten auch nach der Operation weiterhin dauerhaft ein Serumkreatinin kleiner als 2 mg/dl hatten, dies bedeutet umgekehrt, dass 86% der Patienten mit einem Kreatininwert > 1,2 mg/dl vor LuTX mindestens einmal einen Kreatininwert > 2 mg/dl nach LuTX entwickeln, was mit einer ungünstigen Prognose assoziiert ist.

Sowohl bei einer LuTX, als auch bei einer Herztransplantation ist das Risiko für eine Nierenfunktionsverschlechterung höher als bei anderen Transplantationen, berichten Bloom und Reese (29). Die Gefahr einer Abstoßung ist höher als bei anderen Organtransplantationen und es werden deshalb höhere Dosen von Immunsuppressiva benötigt. Dadurch steigt das Risiko für eine Nierenschädigung an. Die teilweise intraoperativ benötigte Herz-Lungenmaschine, sowie die oft auftretenden Oxygenierungs- und Volumenprobleme nach der Operation erhöhen das Risiko für einen renalen Hypertonus oder tubuläre Schäden an der Niere. In mehreren Studien, unter anderem von Ojo et al. (30) sowie von Ishani et al. (31) wird über das hohe Risiko für eine chronische Niereninsuffizienz nach LuTx berichtet und dem damit erhöhten Mortalitätsrisiko nach Transplantation.

Nach unseren Beobachtungen und der Literatur, ist es also auf jeden Fall wichtig, die Nierenfunktion so gut wie möglich zu erhalten, da mit einer eingeschränkten Nierenfunktion die Mortalität deutlich ansteigt.

Abschließend kann man sagen, dass lungentransplantierte Patienten mit einer KHK früher sterben als Patienten ohne KHK. Es gilt aber allgemein, dass Menschen mit einer KHK früher versterben als Menschen ohne eine KHK, das Kollektiv der Lungentransplantierten stellt dabei also keine Ausnahme dar.

Die kardiovaskulären Risikofaktoren haben einen deutlichen Einfluss auf das Überleben nach Lungentransplantation, vor allem der Cholesterinwert. Es muss in weiteren Studien geklärt werden, ob es einen Einfluss auf das Überleben nach einer LuTX hat, wenn man den Cholesterinspiegel vor der Operation medikamentös möglichst in den optimalen Bereich senken kann.

Für diese Arbeit wurden die Daten der 500 lungentransplantierten Patienten, die in den letzten 15 Jahren in München transplantiert wurden, erhoben. Bei 328 wurde eine Linksherzkatheteruntersuchung durchgeführt und es wurden schließlich 74 Patienten mit KHK lungentransplantiert. Davon wurde bei 20 Patienten mit einer signifikanten Stenose vor der Lungentransplantation eine

PCI/ Stentimplantation durchgeführt, bei den restlichen 54 Patienten lag nur eine insignifikante Stenose in den Koronararterien vor und es wurde eine medikamentöse Therapie eingeleitet.

Es wurde außerdem der Einfluss von kardiovaskulären Risikofaktoren auf das Überleben nach Lungentransplantation in einer Beobachtungszeit von 15 Jahren nach Lungentransplantation untersucht.

Die Auswirkungen der kardiovaskulären Risikofaktoren auf das Überleben nach Lungentransplantation sollte noch genauer untersucht werden. Um den genauen Einfluss des Cholesterinwertes vor Lungentransplantation zu erfassen, sollten bei jedem gelisteten Patienten die Blutlipide und der Cholesterinwert bestimmt werden, um bei allen Patienten diese Werte lückenlos zu erfassen und den Einfluss auf das Überleben nach Lungentransplantation noch genauer zu verstehen.

Es sollte außerdem untersucht werden, wie bei Patienten ohne interventionsbedürftige Koronarstenose das Überleben nach LuTX verbessert werden kann.

Um die genauen multifaktoriellen Einflüsse des Serumkreatininwertes auf das Überleben nach Lungentransplantation noch genauer zu untersuchen, sind weitere Studien nötig.

Aufgrund der rein retrospektiven Erfassung der Daten konnten nicht mehr für alle Patienten alle Messparameter erhoben werden, da sich für einige Patienten nur unvollständige Informationen in den Computerprogrammen der Klinik, den Akten im Archiv oder den Arztbriefen finden ließen.

Beim Gewicht gilt zu beachten, dass sich bei einigen Patienten das Gewicht seit letzter Messung vor Lungentransplantation noch einmal verändert haben könnte, dieser neue Wert aber nicht vermerkt wurde, da keine neue Lungenfunktionsprüfung mit Erfassung des Gewichts stattfand, oder kein neuer Arztbrief verfasst wurde.

Die Koronarangiographien wurden von verschiedenen Ärzten des Universitätsklinikums Großhadern, bzw. von externen Kollegen durchgeführt. Es kann daher untersucherabhängig zu unterschiedlichen Einschätzungen der Schweregrade der KHK gekommen sein.

Da die Daten nur eines einzelnen Transplantationszentrums erhoben und ausgewertet wurden, kann nicht ausgeschlossen werden, dass bisher unbekannte Variablen die Ergebnisse beeinflusst haben.

5. Zusammenfassung

Da die Anzahl der Lungentransplantationskandidaten auf den Wartelisten für ein Spenderorgan in den letzten Jahren stetig steigt und auch das Alter der Wartenden ansteigt, wird in Zukunft die Zahl der Patienten mit KHK parallel dazu ansteigen. Mit dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass auch bei Patienten mit KHK ein gutes Langzeitüberleben nach Lungentransplantation möglich ist und durch die bessere Behandelbarkeit der KHK diese Patienten auch ein gutes Langzeitüberleben nach Lungentransplantation erreichen können.

Es konnte außerdem gezeigt werden, dass Patienten mit einer KHK nicht signifikant häufiger an Blutungskomplikationen sterben als Patienten ohne KHK.

Patienten mit ILD ohne eine KHK haben ein signifikant besseres Überleben als Patienten mit ILD mit KHK. Betrachtet man nur die COPD Patienten, dann besteht zwischen den Patienten mit KHK und den Patienten ohne KHK kein signifikanter Überlebensunterschied.

Betrachtet man die Transplantationsart bei Patienten mit KHK, dann besteht bei ILD kein signifikanter Überlebensunterschied zwischen DLTX und SLTX. Bei Patienten mit COPD haben Patienten mit SLTX einen Überlebensvorteil gegenüber den Patienten mit DLTX, welcher sich aber nicht signifikant darstellt.

Bei den kardiovaskulären Risikofaktoren hat das Gesamtcholesterin einen überraschend großen Einfluss auf das Überleben nach LuTX. Patienten mit einem niedrigen Cholesterinspiegel vor Transplantation haben ein signifikant besseres Überleben als bei erhöhtem Cholesterinspiegel. Die anderen untersuchten kardiovaskulären Risikofaktoren zeigen in dieser Arbeit keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben nach Transplantation.

Einen weiteren signifikanten Einfluss auf das Überleben nach LuTx hat das Serumkreatinin. Ein Serumkreatinin, welches nach Transplantation dauerhaft kleiner 2 mg/dl ist, bringt für die Patienten ein deutlich besseres Überleben.

6. Anhang

6.1 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------------|--|
| BMI | Body Mass Index |
| BOS | bronchiolitis obliterans Syndrom |
| CF | cystische Fibrose (Mukoviszidose) |
| COPD | chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease) |
| DLTX | Doppellungentransplantation (double lung transplantation) |
| EAA | exogen allergische Alveolitis |
| HDL | High Density Lipoprotein |
| ILD | interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease) |
| IPF | idiopathische pulmonale Fibrose |
| ISHLT | International Society for Heart and Lung Transplantation |
| kg/m ² | Kilogramm pro Quadratmeter |
| KHK | koronare Herzerkrankung |
| KMT | Knochenmarktransplantation |
| LAD | left anterior descending=Ramus interventricularis anterior (RIVA) |
| LAM | Lymphangioleiomyomatose |
| LDL | Low Density Lipoprotein |
| LuTX | Lungentransplantation |
| mg/dl | Milligramm pro Deziliter |
| mmHg | Millimeter-Quecksilbersäule |
| MODS | Multiorganversagen (Multy Organ Dysfunktion) |
| mPAP | mittlerer pulmonalerarterieller Druck (Mean Pulmonary Artery Pressure) |
| Ø KHK | keine koronare Herzerkrankung |
| PAH | pulmonalerarterieller Hypertonus |
| PCI | Perkutane Koronarintervention (Percutaneous coronary intervention) |

Anhang

| | |
|------|---|
| SLTX | Einzellungentransplantation (single lung transplantation) |
| TX | Transplantation |
| UIP | gewöhnliche interstitielle Pneumonie (Usual Interstitial Pneumonia) |
| ÜR | Überlebensrate |

6.2 Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Übersicht Patientenkollektiv | 14 |
| Abbildung 2: Zahl der Lungentransplantationen in München | 19 |
| Abbildung 3: Überleben Gesamtkollektiv | 20 |
| Abbildung 4: Diagnosen der Patienten mit Linksherzkatheter | 22 |
| Abbildung 5: Überleben ohne/ mit KHK, patients at risk und p-Werte | 24 |
| Abbildung 6: Überlebensfunktion ohne KHK und ohne/ mit PCI behandelter KHK, patients at risk und p-Werte | 26 |
| Abbildung 7: Todesursachen | 29 |
| Abbildung 8: Überleben mit Vergleich der Transplantationsart, patients at risk und p-Werte | 31 |
| Abbildung 9: Überlebensfunktion im Vergleich der Transplantationsart bei Patienten mit KHK, patients at risk und p-Werte | 33 |
| Abbildung 10: Überlebensfunktion im Vergleich der Transplantationsart bei Patienten ohne KHK, patients at risk und p-Werte | 35 |
| Abbildung 11: Überlebensfunktion bei ILD mit/ ohne KHK, patients at risk und p-Werte | 37 |
| Abbildung 12: Überlebensfunktion bei COPD mit/ ohne KHK, patients at risk und p-Werte | 39 |
| Abbildung 13: Überlebensfunktion bei ILD und KHK im Vergleich der Transplantationsart, patients at risk und p-Werte | 41 |
| Abbildung 14: Überlebensfunktion bei COPD und KHK im Vergleich der Transplantationsart patients at risk und p-Werte | 43 |
| Abbildung 15: Überlebensfunktion im Vergleich der Cholesterinwerte vor Transplantation, patients at risk und p-Werte | 45 |
| Abbildung 16: Überlebensfunktion im Vergleich des BMI vor Transplantation, patients at Risk | 47 |
| Abbildung 17: Überlebensfunktion im Vergleich arterieller Hypertonus vor TX, patients at risk und p-Werte | 49 |
| Abbildung 18: Überlebensfunktion im Vergleich Diabetes mellitus vor Transplantation, patients at risk und p-Werte | 51 |
| Abbildung 19: Überlebensfunktion im Vergleich der Serumkreatininwerte, patients at risk und p-Werte | 53 |

6.3 Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Gruppeneinteilung für den BMI | 15 |
| Tabelle 2: Gruppeneinteilung für Serumcholesterin | 16 |
| Tabelle 3: Zahl der Lungentransplantationen in München | 18 |
| Tabelle 4: Überlebenstabelle Gesamtkollektiv | 20 |
| Tabelle 5: Diagnosen der Patienten mit Linksherzkatheter | 21 |
| Tabelle 6: Vergleich der Patientenkollektive ohne/ mit KHK | 23 |
| Tabelle 7: Überlebenstabelle und Anzahl der Überlebenden Patienten ohne/ mit KHK | 25 |
| Tabelle 8: Überlebenstabelle keine KHK und KHK mit/ ohne PCI behandelt | 27 |
| Tabelle 9: Übersicht über die verstorbenen und lebenden Patienten | 28 |
| Tabelle 10: Todesursachen | 28 |
| Tabelle 11: Mittlere Überlebenszeit in Monaten \pm Standardfehler des Mittelwertes | 30 |
| Tabelle 12: Todesursachen im ersten Jahr nach LuTX | 30 |
| Tabelle 13: Überlebenstabelle mit Vergleich der Transplantationsart | 32 |
| Tabelle 14: Überlebenstabelle im Vergleich der Transplantationsart bei Patienten mit KHK | 34 |
| Tabelle 15: Charakteristika der KHK Patienten | 34 |
| Tabelle 16: Überlebenstabelle im Vergleich der Transplantationsart bei Patienten ohne KHK | 36 |
| Tabelle 17: Überlebenstabelle bei ILD mit/ ohne KHK | 38 |
| Tabelle 18: Überlebenstabelle bei COPD mit/ ohne KHK | 40 |
| Tabelle 19: Überlebenstabelle bei ILD und KHK im Vergleich der Transplantationsart | 42 |

| | |
|--|----|
| Tabelle 20: Überlebensstabelle bei COPD und KHK im Vergleich der Transplantationsart | 44 |
| Tabelle 21: Überlebensstabelle im Vergleich der Cholesterinwerte vor Transplantation | 46 |
| Tabelle 22: Paarweiser Vergleich der p-Werte beim BMI vor Transplantation | 48 |
| Tabelle 23: Überlebensstabellen im Vergleich des BMI vor Transplantation | 48 |
| Tabelle 24: Überlebensstabelle im Vergleich arterieller Hypertonus vor Transplantation | 50 |
| Tabelle 25: Überlebensstabelle Diabetes mellitus vor Transplantation | 52 |
| Tabelle 26: Überlebensstabelle im Vergleich der Serumkreatininwerte | 54 |
| Tabelle 27: Cox-Regressionsanalyse | 55 |

7. Literaturverzeichnis

1. Hardy JD. The first lung transplant in man (1963) and the first heart transplant in man (1964). Transplantation proceedings. 1999;31(1-2):25-9.
2. Hardy JD, Webb WR, Dalton ML, Jr., Walker GR, Jr. Lung Homotransplantation In Man. Jama. 1963;186(12):1065-74.
3. Dalton ML. The first lung transplantation. Ann Thorac Surg. 1995;60(5):1437-8.
4. Cooper JD. Lung transplantation. The Annals of Thoracic Surgery. 1989;47(1):28-44.
5. Fischer S, Strüber M, Haverich A. Aktuelles bei der Lungentransplantation Patienten, Indikationen, Techniken und Ergebnisse. Med Klin. 2002;97(3):137-43.
6. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult heart transplant report--2012. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation. 2012;31(10):1073-86
7. Yusen RD, Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report—2013; Focus Theme: Age. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2013;32(10):965-78.
8. Hannover MH. Lungentransplantation [Web Page]. [21.03.2016]. Available from: <https://www.mh-hannover.de/amb.html>.
9. Fuehner T, Welte T, Gottlieb J. Lungentransplantation. Internist. 2012;53(5):567-74.
10. München KdU. Lungentransplantation [Web Page]. [21.03.2016]. Available from: <http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Transplantationszentrum/de/patienten/lungentransplantation/allgemeines/index.html>.
11. Dierich M, Fuehner T, Welte T, Simon A, Gottlieb J. Lungentransplantation. Indikationen, Langzeitergebnisse und die besondere Bedeutung der Nachsorge. Internist. 2009;50(5):561-71.
12. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart and Lung Transplantation. 2015;34(1):1-15.

13. Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG. Dtsch Arztebl International. 2012;109(45):2267-8.
14. Gottlieb J, Welte T, Höper MM, Strüber M, Niedermeyer J. Lungentransplantation. Möglichkeiten und Grenzen. Internist. 2004;45(11):1246-60.
15. Hartert M, Senbaklavaci Ö, Gohrbandt B, Fischer BM, Buhl R, Vahl CF. Lungentransplantation - Therapieoption bei Lungenerkrankungen im Endstadium. Dtsch Arztebl International. 2014;111(7):107-15.
16. Sommerwerck U, Rabis T, Fleimisch P, Carstens H, Teschler H, Kamler M. Lung transplantation. Herz. 2014;39(1):74-83.
17. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organization technical report series. 1995;854:1-452.
18. Sherman W, Rabkin DG, Ross D, Saggar R, Lynch Ii JP, Belperio J, et al. Lung Transplantation and Coronary Artery Disease. The Annals of Thoracic Surgery. 2011;92(1):303-8.
19. Choong CK, Meyers BF, Guthrie TJ, Trulock EP, Patterson GA, Moazami N. Does the presence of preoperative mild or moderate coronary artery disease affect the outcomes of lung transplantation? Ann Thorac Surg. 2006;82(3):1038-42.
20. Seoane L, Arcement LM, Valentine VG, McFadden PM. Long-term survival in lung transplant recipients after successful preoperative coronary revascularization. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2005;130(2):538-41.
21. Castleberry AW, Martin JT, Osho AA, Hartwig MG, Hashmi ZA, Zannotti G, et al. Coronary revascularization in lung transplant recipients with concomitant coronary artery disease. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2013;13(11):2978-88.
22. Bunge RR, Seethamraju H, Scheinin S, Estep J, Motomura T, La Francesca S, et al. Percutaneous Coronary Intervention Improves Outcomes in Patients with Coronary Artery Disease Undergoing Lung Transplantation. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 31(4):S243.
23. Wenger U, Cottini SR, Noll G, Arndt S, Stehberger PA, Klinzing S, et al. Pretransplant dyslipidaemia determines outcome in lung transplant recipients. Lipids in health and disease. 2013;12:53.
24. Johnson BA, Iacono AT, Zeevi A, McCurry KR, Duncan SR. Statin use is associated with improved function and survival of lung allografts. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167(9):1271-8.

25. de la Torre MM, Delgado M, Paradela M, Gonzalez D, Fernandez R, Garcia JA, et al. Influence of body mass index in the postoperative evolution after lung transplantation. *Transplantation proceedings*. 2010;42(8):3026-8.
26. Ruttens D, Verleden SE, Vandermeulen E, Vos R, van Raemdonck DE, Vanaudenaerde BM, et al. Body mass index in lung transplant candidates: a contra-indication to transplant or not? *Transplantation proceedings*. 2014;46(5):1506-10.
27. Gonzalez-Castro A, Llorca J, Suberviola B, Diaz-Reganon G, Ordonez J, Minambres E. Influence of nutritional status in lung transplant recipients. *Transplantation proceedings*. 2006;38(8):2539-40.
28. Paradela de la Morena M, De La Torre Bravos M, Prado RF, Roel MD, Salcedo JA, Costa EF, et al. Chronic kidney disease after lung transplantation: incidence, risk factors, and treatment. *Transplantation proceedings*. 2010;42(8):3217-9.
29. Bloom RD, Reese PP. Chronic kidney disease after nonrenal solid-organ transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(12):3031-41.
30. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *The New England Journal of Medicine*. 2003;349(10):931-40.
31. Ishani A, Erturk S, Hertz MI, Matas AJ, Savik K, Rosenberg ME. Predictors of renal function following lung or heart-lung transplantation. *Kidney international*. 2002;61(6):2228-34.
32. First double-lung transplant recipient dies. *Canadian Medical Association journal*. 2001;164(11):1610.

8. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Behr und Herrn PD Dr. med. Claus Neurohr danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas, für die wertvolle wissenschaftliche und konstruktive Unterstützung und Hilfe bei der Anfertigung der Arbeit.

Sehr großer Dank gilt Frau Dr. med. Julia Fresenius für ihre außergewöhnliche Betreuung und Unterstützung bei der Planung, Durchführung und Erstellung der Arbeit. Mit ihrem persönlichen Einsatz, der ständigen Diskussionsbereitschaft und ihrer Fähigkeit zur Motivation war sie eine wichtige Hilfe beim Erstellen dieser Arbeit.

Weiterer Dank gilt Herrn Dr. med. Werner von Wulffen für die Hilfe bei der Datenerhebung und den Anfängen dieser Arbeit.

Für die große Hilfe bei den organisatorischen Aufgaben möchte ich mich bei Frau Wenzel herzlich bedanken.

Schließlich möchte ich mich besonders bei meinen Eltern bedanken, die mir das Medizinstudium ermöglichten, mir stets halfen und Kraft schenkten, sowohl das Studium als auch diese Arbeit fertigzustellen.

9. Publikationsverzeichnis

Posterpräsentation

J. Fresenius, F. Fohrer, W. von Wulffen, N. Kneidinger, R. Schramm, H. Winter,
L. Frey J. Behr, C. Neurohr

Lung transplantation and coronary artery disease – a relative contraindication?
ERS International Congress 2014, Munich 6-10 September

Eidesstattliche Versicherung

Fohrer, Fabian

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Kardiovaskuläre Risikofaktoren als Prädiktoren des Überlebens nach
Lungentransplantation**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand